

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimate filmate
Palbociclib Viatriis 100 mg comprimate filmate
Palbociclib Viatriis 125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 75 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 60 mg (sub formă de monohidrat).

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 80 mg (sub formă de monohidrat).

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 125 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 101 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat rotund, biconvex, cu marginea teșită, cu diametru de aproximativ 9,6 mm, de culoare violet, marcat cu „V” pe o față a comprimatului și cu „PL1” pe cealaltă față.

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat oval, biconvex, cu marginea teșită, cu dimensiuni aproximative de 14,4 mm × 7,4 mm, de culoare verde, marcat cu „V” pe o față a comprimatului și cu „PL2” pe cealaltă față.

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat oval, biconvex, cu marginea teșită, cu dimensiuni aproximative de 15,5 mm × 8,4 mm, de culoare violet, marcat cu „V” pe o față a comprimatului și cu „PL3” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Palbociclib Viatriis este indicat în tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2):

- în asociere cu un inhibitor de aromatază
- în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior (vezi pct. 5.1)

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Palbociclib Viatris trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1), pentru a realiza un ciclu complet de 28 de zile. Tratamentul cu Palbociclib Viatris trebuie să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, inhibitorul de aromatază trebuie administrat în conformitate cu schema de tratament prezentată în Rezumatul caracteristicilor produsului.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu combinația palbociclib plus un inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH (vezi pct. 4.4).

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fulvestrant.

Înainte de a începe tratamentul cu combinația de palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul duratei acestuia, femeile în pre-/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH, în conformitate cu practica clinică locală.

Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă pacientul are vărsături sau omite o doză, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

Ajustări ale dozei

Se recomandă modificarea dozei de Palbociclib Viatris în funcție de profilul de siguranță și de tolerabilitate al fiecărui pacient.

Controlul unora dintre reacțiile adverse poate necesita întreruperi/întârzieri temporare ale administrării dozei și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a terapiei, conform schemelor de reducere a dozei prevăzute în Tabelele 1, 2 și 3 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de Palbociclib Viatris pentru reacții adverse

Nivelul dozei	Doză
Doza recomandată	125 mg/zi
Prima reducere a dozei	100 mg/zi
A doua reducere a dozei	75 mg/zi*

* Dacă este nevoie în continuare de reducerea dozei sub valoarea de 75 mg/zi, tratamentul se oprește.

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Palbociclib Viatris și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 15 din primele 2 cicluri, și așa cum este indicat clinic.

În cazul pacienților care prezintă neutropenie de Grad 1 sau 2, maxim, în primele 6 cicluri, hemoleucogramele complete pentru ciclurile ulterioare trebuie monitorizate la interval de 3 luni, înainte de începutul unui ciclu și așa cum este indicat clinic.

Se recomandă un număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ și un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ pentru administrarea Palbociclib Viatris.

Tabelul 2. Modificările dozei de Palbociclib Viatris și abordare terapeutică – toxicități hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 3 ^a	<p><u>Ziua 1 a ciclului:</u> Se oprește temporar administrarea Palbociclib Viatris, până la remiterea la Grad ≤ 2, și se repetă monitorizarea hemoleucogramei complete peste 1 săptămână. Atunci când evenimentul se remite la Grad ≤ 2, se începe ciclul următor cu <i>aceeași doză</i>.</p> <p><u>Ziua 15 a primelor 2 cicluri:</u> În caz de Grad 3 în ziua 15, se continuă administrarea Palbociclib Viatris cu <i>doza curentă</i> pentru a finaliza ciclul și se repetă hemoleucograma completă în ziua 22. În caz de Grad 4 în ziua 22, se consultă instrucțiunile de mai jos privind modificarea dozei pentru Gradul 4.</p> <p>În cazuri de recuperare prelungită (> 1 săptămână) a neutropeniei de Grad 3 sau de neutropenie de Grad 3 recurentă în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, se va lua în considerare reducerea dozei.</p>
Grad 3 NAN ^b ($< 1\ 000$ până la $500/\text{mm}^3$) + febră $\geq 38,5$ °C și/sau infecție	<p>În orice moment: Se întrerupe temporar administrarea Palbociclib Viatris până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Se reia cu următoarea doză mai scăzută.</p>
Grad 4 ^a	<p>În orice moment: Se întrerupe temporar administrarea Palbociclib Viatris până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Se reia cu următoarea doză mai scăzută.</p>

Clasificare conform CTCAE 4.0.

NAN = număr absolut de neutrofile; CTCAE = Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse, LIVN = limita inferioară a valorilor normale

^a Tabelul se aplică tuturor reacțiilor adverse hematologice cu excepția limfopeniei (dacă nu este asociată cu evenimente clinice, de exemplu, infecții oportuniste).

^b NAN: Grad 1: NAN $< \text{LIVN} - 1\ 500/\text{mm}^3$; Grad 2: NAN $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; Grad 3: NAN $500 - < 1000/\text{mm}^3$; Grad 4: NAN $< 500/\text{mm}^3$.

Tabelul 3. Modificările dozei de Palbociclib Viatris și abordare terapeutică – toxicități non-hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad ≥ 3 toxicitate non-hematologică (dacă persistă în ciuda tratamentului medical)	<p>Se întrerupe temporar administrarea până se remit simptomele la: Grad ≤ 1; Grad ≤ 2 (dacă nu se consideră drept risc de siguranță pentru pacient) Se reia cu următoarea doză mai scăzută.</p>

Clasificare conform CTCAE 4.0.

CTCAE = Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse.

Administrarea Palbociclib Viatris trebuie să fie oprită permanent la pacienții cu boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită severă (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de Palbociclib Viatris la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Palbociclib Viatris pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C), doza recomandată de Palbociclib Viatris este de 75 mg o dată pe zi conform schemei 3/1 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Palbociclib Viatris pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 15 ml/minut). Sunt disponibile date insuficiente de la pacienți care necesită hemodializă pentru a oferi orice recomandări privind ajustarea dozei la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există utilizare relevantă a Palbociclib Viatris la copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului mamar. Eficacitatea Palbociclib Viatris la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost demonstrată. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Palbociclib Viatris se administrează pe cale orală. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Palbociclib nu trebuie administrat cu grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

Comprimatele de Palbociclib Viatris trebuie înghițite întregi (nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă este altfel decât intact.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea preparatelor conținând sunătoare (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Femei în pre-/perimenopauză

Ablația ovariană sau supresia cu un agonist de LHRH este obligatorie atunci când se administrează palbociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază la femei în pre-/perimenopauză, din cauza mecanismului de acțiune al inhibitorilor de aromatază. Administrarea de palbociclib în asociere cu fulvestrant la femei în pre-/perimenopauză a fost studiată doar în combinație cu un agonist LHRH.

Boală viscerală critică

Eficacitatea și siguranța palbociclib nu au fost studiate la pacienți cu boală viscerală critică (vezi pct. 5.1).

Tulburări hematologice

Este recomandată întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4. Trebuie efectuată monitorizarea adecvată (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Pot apărea BPI și/sau pneumonita severă, care pot pune viața în pericol sau pot fi letale la pacienții tratați cu palbociclib, în combinație cu terapie endocrină.

În cadrul studiilor clinice (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1,4% dintre pacienții tratați cu palbociclib au avut BPI/pneumonită de orice grad, 0,1% au avut Gradul 3 și nu a fost raportat niciun caz de Gradul 4 sau de deces. După punerea pe piață au fost observate cazuri suplimentare de BPI/pneumonită, cu decese raportate (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome pulmonare indicatoare de BPI/ pneumonită (de exemplu, hipoxie, tuse, dispnee). La pacienții care au simptome respiratorii noi sau agravate și se suspectează că ar fi dezvoltat BPI/ pneumonită, tratamentul cu palbociclib trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie evaluat. Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie oprit permanent la pacienții cu BPI sau pneumonită severă (vezi pct. 4.2).

Infecții

Deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresoare, poate predisune pacienții la infecții.

În studiile clinice randomizate, infecțiile au fost raportate cu o rată mai crescută la pacienții tratați cu palbociclib, comparativ cu pacienții tratați în brațul de comparație corespunzător. Infecțiile de Grad 3 și Grad 4 au apărut la 5,6% și, respectiv, la 0,9% dintre pacienții tratați cu palbociclib în orice combinație (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție și tratați așa cum este corespunzător din punct de vedere medical (vezi pct. 4.2).

Medicii trebuie să îi avertizeze pe pacienți să raporteze prompt orice episod de febră.

Tromboembolism venos

Au fost raportate evenimente tromboembolice venoase la pacienții tratați cu palbociclib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară și tratați așa cum este corespunzător din punct de vedere medical.

Insuficiență hepatică

Palbociclibul trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Palbociclibul trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tratament concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A4

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot conduce la o toxicitate crescută (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A în timpul tratamentului cu palbociclib trebuie evitată. Administrarea concomitentă trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a potențialelor

beneficii și riscuri. Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, doza de palbociclib se reduce la 75 mg o dată pe zi. Atunci când utilizarea inhibitorului puternic este întreruptă, doza de palbociclib trebuie crescută (după o perioadă echivalentă cu de 3-5 ori timpul de înjumătățire plasmatică al inhibitorului) până la doza utilizată anterior inițierii administrării inhibitorului puternic al CYP3A (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A poate conduce la o expunere scăzută la palbociclib și, în consecință, la un risc pentru lipsă de eficacitate. Prin urmare, utilizarea concomitentă de palbociclib cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie să fie evitată. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru administrarea concomitentă de palbociclib cu inductori moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii lor

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească o metodă contraceptivă deosebit de eficace în timpul tratamentului cu palbociclib (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Palbociclibul este metabolizat în principal de CYP3A și de enzima (SULT) sulfotransferază SULT2A1.

In vivo, palbociclibul este un inhibitor slab și dependent de timp al CYP3A.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii palbociclibului

Efectul inhibitorilor CYP3A

Administrarea concomitentă de doze repetate de itraconazol 200 mg cu o doză unică de palbociclib 125 mg a crescut expunerea totală la palbociclib (ASC_{inf}) și concentrația maximă (C_{max}) cu aproximativ 87% și, respectiv 34%, față de o doză unică de palbociclib 125 mg administrată în monoterapie.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A, inclusiv, dar nu limitat la claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol și greșfrut sau suc de greșfrut trebuie evitată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru inhibitori ușori și moderați ai CYP3A.

Efectul inductorilor CYP3A

Administrarea concomitentă de doze repetate de rifampicină 600 mg cu o doză unică de palbociclib 125 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib cu 85% și, respectiv, 70%, față de o doză unică de palbociclib 125 mg administrat în monoterapie.

Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A inclusiv, dar nu limitat la carbamazepină, enzalutamidă, fenitoină, rifampicină și sunătoare trebuie evitată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă de doze repetate de modafinil 400 mg, un inductor moderat al CYP3A, cu o doză unică de palbociclib 125 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclibului cu 32% și, respectiv, 11%, față de o doză unică de palbociclib 125 mg administrat în monoterapie. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru inductori moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.4).

Efectul agenților reducători de acizi

Administrarea concomitentă de doze repetate de IPP rabeprazol cu o doză unică de un comprimat de palbociclib 125 mg, în condiții de repaus alimentar nu a avut niciun efect asupra ratei și gradului de absorbție a palbociclib, comparativ cu o doză unică de un comprimat palbociclib 125 mg administrat în monoterapie.

Având în vedere efectul redus asupra pH-ului gastric al antagoniștilor de receptori H₂ și al antiacidelor locale, comparativ cu IPP, nu este așteptat niciun efect relevant clinic al antagoniștilor de receptori H₂ sau al antiacidelor locale asupra expunerii la palbociclib.

Efectele palbociclib asupra farmacocineticii altor medicamente

Palbociclib este un inhibitor slab și dependent de timp al CYP3A în cazul administrării dozei zilnice de 125 mg, la starea de echilibru. Administrarea concomitentă de doze repetate de palbociclib cu midazolam a crescut valorile ASC_{inf} și C_{max} ale midazolam cu 61% și, respectiv, 37%, comparativ cu administrarea midazolam în monoterapie.

Poate fi necesară reducerea dozei de substraturi CYP3A sensibile cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, everolimus, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus și tacrolimus) atunci când sunt administrate concomitent cu palbociclib, deoarece palbociclib poate crește expunerea la aceste substraturi.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și letrozol

Datele din partea de evaluare a interacțiunilor medicamentoase dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți cu cancer mamar au arătat că nu a existat nicio interacțiune medicamentoasă între palbociclib și letrozol atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent.

Efectul tamoxifenului asupra expunerii la palbociclib

Datele dintr-un studiu despre interacțiunile medicamentoase efectuat la subiecți sănătoși de sex masculin au arătat că expunerile la palbociclib erau comparabile atunci când o doză unică de palbociclib a fost administrată concomitent cu doze repetate de tamoxifen și atunci când palbociclib a fost administrat în monoterapie.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și fulvestrant

Datele dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți cu cancer mamar au arătat că nu au existat interacțiuni medicamentoase relevante între palbociclib și fulvestrant atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și contraceptivele orale

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă între palbociclib și contraceptivele orale (vezi pct. 4.6).

Studii *in vitro* cu transportori

Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează că palbociclib va inhiba transportul mediat de glicoproteina intestinală P (gp-P) și de proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP). Prin urmare, administrarea de palbociclib concomitent cu medicamente care sunt substrat pentru gp-P (de exemplu, digoxină, dabigatran, colchicină) sau BCRP (de exemplu, pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină, sulfasalazină) poate crește efectul terapeutic al acestora și reacțiile adverse. Pe baza datelor *in vitro*, palbociclib poate inhiba absorbția transportorului cationic organic OCT1 și apoi poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru acest transportor (de exemplu, metformină).

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și statine

Utilizarea concomitentă a palbociclib cu statine care sunt substraturi CYP3A4 și/sau BCRP poate crește riscul de rabdomioliză, din cauza concentrației plasmatiche crescute de statine. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, inclusiv cazuri letale, în urma administrării concomitente de palbociclib cu simvastatină sau atorvastatină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția masculină și feminină

Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează acest medicament sau partenerii lor de sex masculin trebuie să folosească metode contraceptive corespunzătoare (de exemplu, contracepția de tip barieră dublă) în timpul tratamentului și pentru cel puțin 3 săptămâni (femeile) sau 14 săptămâni (bărbații) după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea palbociclibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Palbociclibul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la om sau animale pentru a evalua efectul palbociclibului asupra producerii de lapte, a prezenței sale în laptele matern sau efectele sale asupra copilului alăptat. Nu se cunoaște dacă palbociclibul se excretă în laptele uman. Pacientele cărora li se administrează palbociclib nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au existat efecte asupra ciclului estral (șobolani femele) sau asupra împerecherii și fertilității la șobolani (masculi sau femele) în studii non-clinice cu privire la funcția de reproducere. Totuși, nu s-au obținut date clinice despre fertilitate la om. Pe baza constatărilor despre organele reproducătoare masculine (degenerare a tubilor seminiferi în testicul, hipospermie epididimală, motilitate și densitate mai scăzută a spermei și secreție prostatică scăzută) obținute în studiile non-clinice de siguranță, fertilitatea masculină poate fi compromisă de tratamentul cu palbociclib (vezi pct. 5.3). Astfel, bărbații pot lua în considerare conservarea spermei anterior începerii tratamentului cu palbociclib.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Palbociclib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, palbociclibul poate cauza oboseală și pacienții trebuie să manifeste precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al palbociclib se bazează pe date cumulate de la 872 de pacienți cărora li s-a administrat palbociclib în asociere cu terapie endocrină (N = 527 în asociere cu letrozol și N = 345 în asociere cu fulvestrant), în studii clinice randomizate pentru cancerul mamar avansat sau metastatic HR-pozitiv, HER2-negativ.

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse de orice grad raportate la pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în studii clinice randomizate au fost neutropenie, infecții, leucopenie, oboseală, greață, stomatită, anemie, diaree, alopecie și trombocitopenie. Cele mai frecvente ($\geq 2\%$) reacții adverse la medicament, de Grad ≥ 3 , pentru palbociclib au fost neutropenie, leucopenie, infecții, anemie, creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei (AST), oboseală și creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei (ALT).

Reducerea dozei sau modificările dozei din cauza oricărei reacții adverse la medicament s-au efectuat la 38,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în studii clinice randomizate, indiferent de combinație.

Oprirea permanentă din cauza unei reacții adverse la medicament a avut loc la 5,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în studii clinice randomizate, indiferent de combinație.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 include raportări de reacții adverse din datele cumulate de la 3 studii randomizate. Durata medie a tratamentului cu palbociclib din datele totale în momentul analizei SG finale a fost de 14,8 luni.

Tabelul 5 include raportări de modificări ale testelor de laborator observate în datele cumulate din 3 studii randomizate.

Aceste reacții adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Tabelul 4. Reacțiile adverse pe baza datelor cumulate din 3 studii randomizate (N = 872) și pe parcursul experienței după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Frecvență Termen preferat^a (TP)	Toate gradele n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infecții și infestări <i>Foarte frecvente</i> Infecții ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Tulburări hematologice și limfatic <i>Foarte frecvente</i> Neutropenie ^c Leucopenie ^d Anemie ^e Trombocitopenie ^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>Frecvente</i> Neutropenie febrilă	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente</i> Scădere a apetitului alimentar	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Tulburări ale sistemului nervos <i>Frecvente</i> Disgeuzie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tulburări oculare <i>Frecvente</i> Vedere încetoșată Lăcrimare crescută Xeroftalmie	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)
Tulburări vasculare <i>Frecvente</i> Tromboembolism venos ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Frecvență Termen preferat^a (TP)	Toate gradele n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale <i>Frecvente</i> Epistaxis BPI/pneumonită ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Tulburări gastro-intestinale <i>Foarte frecvente</i> Stomatită ^g Greață Diaree Vărsături	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)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat <i>Foarte frecvente</i> Erupecie cutanată tranzitorie ^h Alopecie Xerodermie <i>Frecvente</i> Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară <i>Mai puțin frecvente</i> Lupus eritematos cutanat Eritem polimorf	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Foarte frecvente</i> Oboseală Astenie Pirexie	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente</i> Valori serice crescute ale ALT Valori serice crescute ale AST <i>Frecvente</i> Valori serice crescute ale creatininei	92 (10,6) 99 (11,4) 57 (6,5)	18 (2,1) 25 (2,9) 3 (0,3)	1 (0,1) 0 (0,0) 2 (0,2)

ALT = alanin aminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; BPI = boală pulmonară interstițială; N/n = număr de pacienți; N/A = nu se aplică.

^a TP sunt enumerați în conformitate cu MedDRA 17.1.

^b Infecții include toți TP care fac parte din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Infecții și infestări.

^c Neutropenie include următorii TP: neutropenie, număr de neutrofile scăzut.

^d Leucopenie include următorii TP: leucopenie, număr de globule albe scăzut.

^e Anemie include următorii TP: anemie, hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut.

^f Trombocitopenie include următorii TP: trombocitopenie, număr de trombocite scăzut.

^g Stomatită include următorii TP: stomatită aftoasă, cheilită, glosită, glosodinie, ulcerații bucale, inflamație a mucoasei, durere bucală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, stomatită.

^h Erupecie cutanată tranzitorie include următorii TP: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, dermatită, dermatită acneiformă, erupție cutanată toxică.

ⁱ BPI/pneumonita include orice TP raportați care fac parte din Chestionarul standardizat MedDRA pentru boala pulmonară interstițială (limitați).

^j Tromboembolismul venos include următorii TP: embolie pulmonară, embolie, tromboză venoasă profundă, embolie periferică, tromboză.

Tabelul 5. Anomalii ale testelor de laborator observate în datele cumulate din 3 studii randomizate (N = 872)

Anomalii ale testelor de laborator	Palbociclib plus letrozol sau fulvestrant			Brațele de comparație*		
	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %
Număr de globule albe scăzut	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Număr de neutrofile scăzut	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Valori serice crescute ale creatininei	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Număr de trombocite scăzut	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Valori serice ale AST crescute	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Valori serice ale ALT crescute	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartat aminotransferază; ALT = alanin aminotransferază; N = număr de pacienți; N/A = nu se aplică.

Notă: Rezultatele de laborator sunt clasificate în conformitate cu gradele de severitate NCI CTCAE versiunea 4.0.

* letrozol sau fulvestrant

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În general, neutropenia de orice grad a fost raportată la 716 (82,1%) pacienți cărora li s-a administrat palbociclib, indiferent de combinație, neutropenia de Grad 3 a fost raportată la 500 (57,3%) de pacienți, iar neutropenia de Grad 4 a fost raportată la 97 (11,1%) de pacienți (vezi Tabelul 4).

Intervalul median până la primul episod de neutropenie de orice grad a fost de 15 zile (12-700 de zile), iar durata mediană a neutropeniei de Grad ≥ 3 a fost de 7 zile, pe parcursul a 3 studii clinice randomizate.

Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în combinație cu fulvestrant și la 1,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în combinație cu letrozol.

Neutropenia febrilă a fost raportată la aproximativ 2% dintre pacienții expuși la palbociclib pe parcursul programului clinic în general.

Copii și adolescenți

Palbociclib, în asociere cu chimioterapia, a fost evaluat la 79 de pacienți copii și adolescenți cu tumori solide, inclusiv sarcom Ewing r/r (EWS) în studiul A5481092 (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al palbociclib la această grupă de pacienți copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la grupa de pacienți adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj cu palbociclib, se poate produce atât toxicitate gastro-intestinală (de exemplu, greață, vărsături), cât și toxicitate hematologică (de exemplu, neutropenie) și trebuie asigurate măsuri suportive generale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază; codul ATC: L01EF01.

Mecanism de acțiune

Palbociclibul este un inhibitor înalt selectiv, reversibil, al kinazelor ciclîn-dependente (KCD) 4 și 6. Ciclina D1 și KCD 4/6 se află în aval de multiple căi de semnalizare care conduc la proliferare celulară.

Efecte farmacodinamice

Prin inhibarea KCD 4/6, palbociclib a redus proliferarea celulară prin blocarea progresiei celulelor din faza G1 în faza S a ciclului celular. Testarea palbociclibului pe un grup de linii celulare de cancer mamar profilate molecular a arătat o activitate crescută împotriva cancerelor mamare luminate, în special a cancerelor mamare ER-pozitive. În liniile celulare testate, un rezultat negativ pentru proteina retinoblastom (Rb) a fost asociată cu pierderea activității palbociclibului. Totuși, într-un studiu de monitorizare cu probe tumorale proaspete nu a fost observată nicio relație între expresia RB1 și răspunsul tumorii. În mod similar, nu a fost observată nicio relație în urma analizei răspunsului modelelor palbociclib *in vivo* cu xenogrefe derivate de la pacient (modele PDX). Datele clinice disponibile sunt raportate la pct. Eficacitate și siguranță clinică (vezi pct. 5.1).

Electrofiziologie cardiacă

Efectul palbociclib asupra intervalului QT corectat pentru frecvență cardiacă (QTc) a fost evaluat utilizând electrocardiograma (ECG) corelată cu timpul evaluând modificarea față de valoarea inițială și datele farmacocinetice corespunzătoare de la 77 de pacienți cu cancer mamar avansat. Palbociclib nu a prelungit QTc într-o măsură relevantă clinic în cazul utilizării dozei recomandate de 125 mg zilnic (Schema 3/1).

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul randomizat de fază 3 PALOMA-2: Palbociclib în combinație cu letrozol

Eficacitatea palbociclib în combinație cu letrozol, comparativ cu letrozol plus placebo a fost evaluată într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la femei cu cancer mamar avansat local sau metastatic ER-pozitiv, HER2-negativ care nu putea fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala lor în stadiu avansat.

Au fost randomizate în total 666 de femei în postmenopauză, în raport 2:1 către brațul palbociclib plus letrozol sau brațul placebo plus letrozol și au fost stratificate în funcție de localizarea bolii (viscerală sau non-viscerală), intervalul fără boală de la terminarea tratamentului (neo)adjuvant până la recurența bolii (metastaze de novo versus ≤ 12 luni și versus > 12 luni) și de tipul tratamentelor antineoplazice (neo)adjuvante anterioare (cu tratament hormonal anterior sau fără tratament hormonal anterior). Pacientele cu boală viscerală simptomatică avansată, cu risc de complicații care pun viața în pericol pe

termen scurt (incluzând pacienți cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacienții au continuat să utilizeze tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere a consimțământului, oricare a survenit mai întâi. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul palbociclib plus letrozol și brațul placebo plus letrozol. Vârsta mediană a pacienților înrolați în acest studiu a fost de 62 de ani (interval 28-89), 48,3% dintre pacienți făcuseră chimioterapie și 56,3% urmaseră tratament antihormonal (neo)adjuvant anterior diagnosticului lor de cancer mamar avansat, în timp ce 37,2% din pacienți nu utilizaseră niciun tratament sistemic anterior (neo)adjuvant. Majoritatea pacienților (97,4%) au avut boală metastazată la momentul inițial, 23,6% din pacienți au avut numai boală osoasă și 49,2% din pacienți au avut boală viscerală.

Criteriul principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată în concordanță cu Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST) v1.1, așa cum a fost evaluată de către investigator. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus răspunsul obiectiv (RO), răspunsul cu beneficiu clinic (RBC), siguranța și schimbarea în calitatea vieții (QoL).

La data limită de colectare a datelor, 26 februarie 2016, studiul și-a îndeplinit criteriul principal de îmbunătățire a SFP. Rata de risc (RR) observată a fost de 0,576 (II 95%: 0,46-0,72) în favoarea palbociclib plus letrozol, cu o valoare p a testului log-rank stratificat (unilateral) < 0,000001. O analiză actualizată a criteriilor finale principale și secundare a fost efectuată după o perioadă de monitorizare suplimentară de 15 luni (data limită de colectare a datelor: 31 mai 2017). Au fost observate în total 405 evenimente SFP; 245 de evenimente (55,2%) în brațul palbociclib plus letrozol și, respectiv, 160 (72,1%) în brațul de comparație.

Tabelul 6 prezintă rezultatele de eficacitate pe baza analizei primare și a celei actualizate din studiul PALOMA-2, așa cum au fost evaluate de investigator și de analiza independentă.

Tabelul 6. PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament) – Rezultate de eficacitate pe baza datelor limită de colectare primare și actualizate

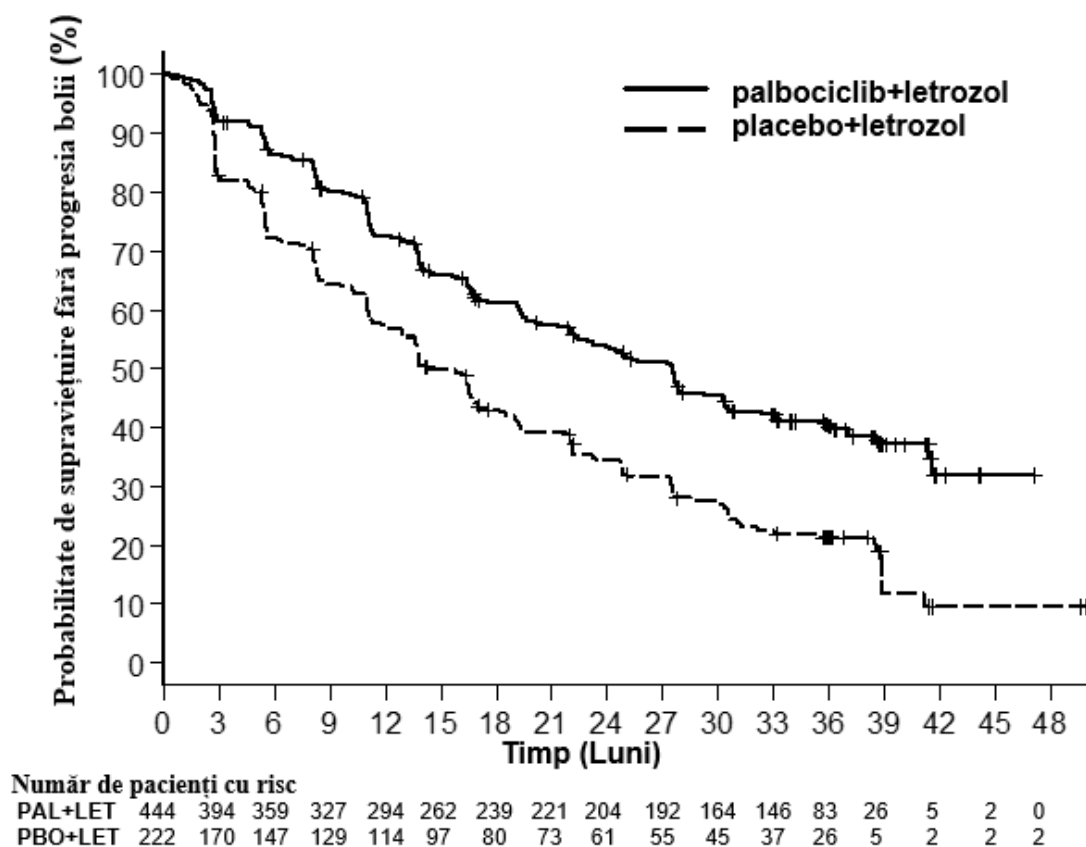
	Analiza primară (data limită de colectare 26 februarie 2016)		Analiza actualizată (data limită de colectare 31 mai 2017)	
	Palbociclib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	Palbociclib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Supraviețuirea fără progresia bolii după evaluarea investigatorului				
Număr de evenimente (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
SFP mediană [luni (II 95%)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Rata de risc [(II 95%) și valoarea p]	0,576 (0,463, 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p < 0,000001	
Supraviețuirea fără progresia bolii după evaluarea independentă				
Număr de evenimente (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
SFP mediană [luni (II 95%)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Rata de risc (II 95%) și valoarea p unilaterala	0,653 (0,505, 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p = 0,000012	
RO* [% (II 95%)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
RO* (boală măsurabilă) [% (II 95%)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
RBC* [% (II 95%)]	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 = număr de pacienți; II = interval de încredere; NE = ne-estimabil; RO = răspuns obiectiv; RBC = răspuns cu beneficiu clinic; SFP = supraviețuirea fără progresia bolii.

* Rezultatele pentru criteriile secundare se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1.

Curbele Kaplan-Meier pentru SFP pe baza datei limită de colectare actualizate 31 mai 2017 sunt prezentate în Figura 1 de mai jos.

Figura 1. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-2 (31 mai 2017)



PAL = palbociclib; LET = letrozol; PBO = placebo

O serie de analize SFP de subgrup prespecificate au fost efectuate pe baza factorilor de prognostic și a caracteristicilor de la momentul inițial pentru a investiga consecvența internă a efectului tratamentului. A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului palbociclib plus letrozol la toate subgrupurile individuale de pacienți, definite de factorii de stratificare și caracteristicile de la momentul inițial, în analiza primară și în cea actualizată.

Pe baza datei limită de colectare a datelor 31 mai 2017, această reducere a riscului a continuat să fie observată la următoarele subgrupuri: (1) pacienți cu metastaze viscerale (RR de 0,62 [II 95%: 0,47, 0,81], supraviețuirea fără progresia bolii mediană [SFPm] 19,3 luni comparativ cu 12,3 luni) și fără metastaze viscerale (RR de 0,50 [II 95%: 0,37, 0,67], SFPm 35,9 luni comparativ cu 17,0 luni) și (2) pacienți având numai boală osoasă (RR de 0,41 [II 95%: 0,26, 0,63], SFPm 36,2 luni comparativ cu 11,2 luni) sau fără boală osoasă (RR de 0,62 [II 95%: 0,50, 0,78], SFPm 24,2 luni comparativ cu 14,5 luni). În mod similar, o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces la brațul palbociclib plus letrozol a fost observată la 512 pacienți a căror tumoră a avut un rezultat pozitiv la testul imunohistochimic (IHC) pentru proteina Rb (RR de 0,543 [II 95%: 0,433, 0,681], SFPm 27,4 luni versus 13,7 luni). Pentru 51 de pacienți cu rezultat negativ la testul IHC pentru proteina Rb, diferența dintre brațele de tratament palbociclib plus letrozol față de, respectiv, placebo plus letrozol nu a fost statistic semnificativă (RR de 0,868 [II 95%: 0,424, 1,777], SFPm 23,2 versus 18,5 luni).

Rezultate adiționale de eficacitate (RO și timpul până la răspuns [TRT]) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală pe baza datei limită de colectare actualizate 31 mai 2017 sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele de evaluare a eficacității la pacienții cu boală viscerală sau non-viscerală din studiul PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament; data limită de colectare 31 mai 2017)

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	Palbociclib plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	Palbociclib plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (N = 112)
RO [% (II 95%)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TRT, mediană [luni (interval)]	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 = număr de pacienți; II = interval de încredere; RO = răspuns obiectiv pe baza răspunsurilor confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1; TRT = timpul până la primul răspuns tumoral.

În momentul analizelor actualizate, intervalul median de la randomizare până la al doilea tratament ulterior a fost de 38,8 luni în brațul palbociclib + letrozol și 28,8 luni în brațul placebo + letrozol, RR 0,73 (II 95%: 0,58, 0,91).

Rezultatele analizei finale ale SG din studiul PALOMA-2 sunt prezentate în Tabelul 8. După un timp median de monitorizare de 90 de luni, rezultatele finale ale SG nu au fost semnificative statistic. Diagrama Kaplan-Meier a SG este prezentată în Figura 2.

Tabelul 8. PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament) – Rezultatele finale ale supraviețuirii globale

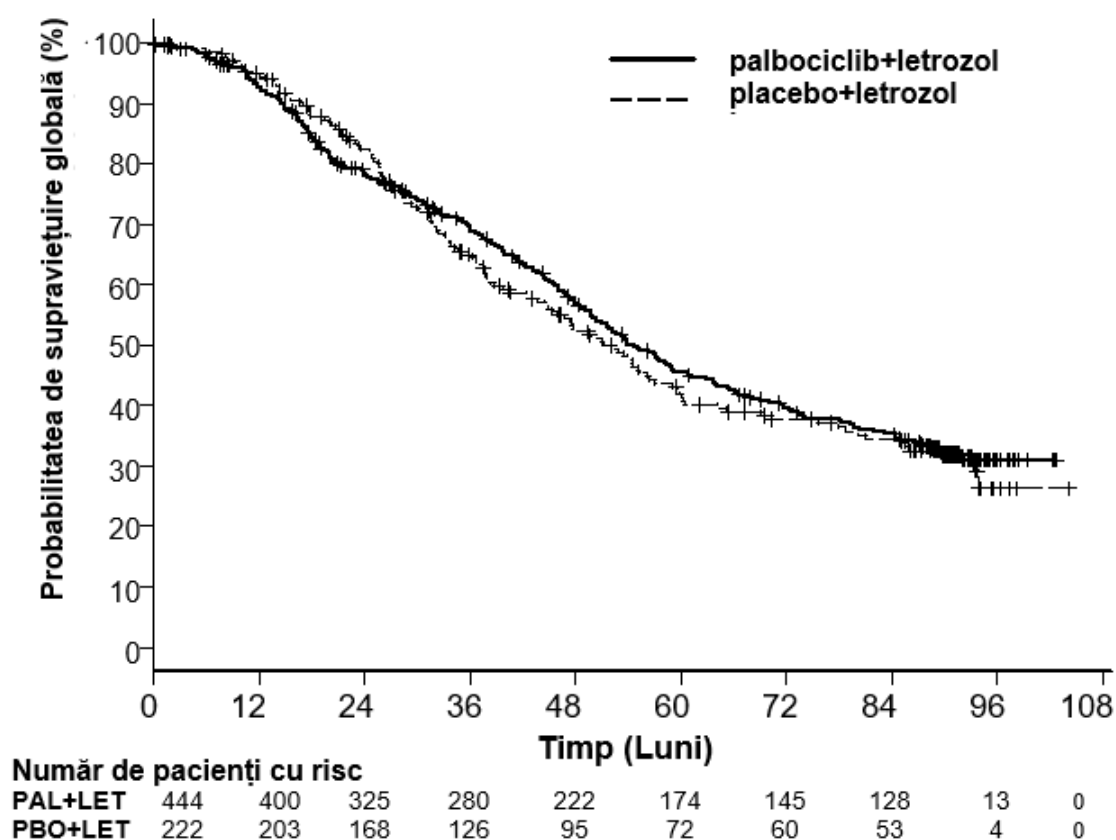
Supraviețuirea globală (SG) finală (Data limită de colectare a datelor 15 noiembrie 2021)		
	Palbociclib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Număr de evenimente (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Număr de subiecți care rămân în monitorizare (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
SG mediană (luni [II 95%])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Rata de risc (II 95%) și valoarea p [†]	0,956 (0,777, 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

II = interval de încredere.

* Nesemnificativ statistic.

† valoarea p bilaterală din testul log-rank stratificat pe localizarea bolii (viscerală vs. non-viscerală) per randomizare.

Figura 2. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) –PALOMA-2



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

Studiul randomizat de fază 3 PALOMA-3: Palbociclib în combinație cu fulvestrant

Eficacitatea palbociclib în combinație cu fulvestrant față de fulvestrant plus placebo a fost evaluată într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu orb, cu grupuri paralele, efectuat la femei cu cancer mamar HR-pozitiv, HER2-negativ avansat local, care nu putea fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă sau metastazat, indiferent de starea lor referitoare la menopauză, a căror boală a progresat după tratamentul endocrin anterior în configurație (neo)adjuvantă sau metastazată.

În total, 521 de femei în pre/peri- și postmenopauză a căror afecțiune a progresat după sau în interval de 12 luni de la terminarea tratamentului endocrin adjuvant, ori după sau în interval de 1 lună de la tratamentul endocrin anterior pentru boală în stadiu avansat, au fost randomizate 2:1 către palbociclib plus fulvestrant sau placebo plus fulvestrant și stratificate după sensibilitatea dovedită la tratamentul hormonal anterior, starea referitoare la menopauză la intrarea în studiu (pre-/peri- versus postmenopauză) și prezența metastazelor viscerale. La femeile în pre-/peri-/menopauză s-a administrat agonistul LHRH goserelină. Pacientele cu boală viscerală simptomatică avansată/metastazată, cu risc de complicații care pun viața în pericol pe termen scurt (incluzând pacienți cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacientele au continuat să utilizeze tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere a consimțământului, oricare a survenit mai întâi.

Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul palbociclib plus fulvestrant și brațul placebo plus fulvestrant. Vârsta mediană a pacientelor înrolate în acest studiu a fost de 57 de ani (interval 29-88). În fiecare braț de tratament majoritatea pacientelor au fost caucaziene, au avut o sensibilitate dovedită la tratamentul hormonal anterior și erau în postmenopauză. Aproximativ 20% dintre paciente erau în pre-/perimenopauză. Toate pacientele au utilizat anterior tratament sistemic și majoritatea pacientelor din fiecare braț de tratament a utilizat anterior un regim de chimioterapie pentru diagnosticul lor primar. Mai mult de jumătate (62%) au avut un SP ECOG de 0, 60% au avut metastaze viscerale și 60% au utilizat anterior mai mult de 1 regim hormonal pentru diagnosticul lor primar.

Criteriul principal al studiului a fost SFP evaluată de investigator, în conformitate cu RECIST 1.1. Analizele SFP de susținere s-au bazat pe o evaluare radiologică centrală independentă. Criteriile secundare au inclus RO, RBC, SG, siguranța și criteriul compus al intervalului de timp până la deteriorare (ITD) pentru durere.

Studiul și-a atins criteriul principal de prelungire a SFP evaluată de investigator la analiza intermediară realizată la 82% din evenimentele SFP planificate; rezultatele au intersectat limita de eficacitate prespecificată Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), demonstrând o prelungire semnificativă statistic a SFP și un efect semnificativ clinic al tratamentului.

O actualizare mai precisă a datelor de eficacitate este raportată în Tabelul 9.

După un interval median de monitorizare de 45 de luni, analiza SG finale a fost efectuată pe baza a 310 evenimente (60% dintre pacientele randomizate). A fost observată o diferență de 6,9 luni pentru SG mediană în brațul cu administrare de palbociclib plus fulvestrant, comparativ cu brațul cu administrare placebo plus fulvestrant; acest rezultat nu a fost semnificativ statistic la nivelul de semnificație predeterminat de 0,0235 (unilateral). În brațul cu administrare placebo plus fulvestrant, 15,5% dintre pacientele randomizate au fost tratate cu palbociclib și alți inhibitori CDK ca terapii ulterioare, ca urmare a progresiei bolii.

Rezultatele privind SFP după evaluarea investigatorului și datele privind SG finală din studiul PALOMA-3 sunt prezentate în Tabelul 9. Diagramele Kaplan-Meier relevante sunt prezentate în Figurile 3 și, respectiv, 4.

Tabelul 9. Rezultate de eficacitate – studiul PALOMA-3 (evaluarea investigatorului, populație cu intenție de tratament)

	Analiza actualizată (data limită de colectare 23 octombrie 2015)	
	Palbociclib plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)		
Număr de evenimente	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediană [luni (IÎ 95%)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Rata de risc (IÎ 95%) și valoarea p	0,497 (0,398-0,620), p < 0,000001	
Criteriile secundare de evaluare a eficacității		
RO [% (IÎ 95%)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
RO (boală măsurabilă) [% (IÎ 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
RBC [% (IÎ 95%)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Supraviețuirea globală finală (SG) (data limită de colectare 13 aprilie 2018)		
Număr de evenimente (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediană [luni (IÎ 95%)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Rata de risc (IÎ 95%) și valoarea p†	0,814 (0,644, 1,029)p = 0,0429†*	

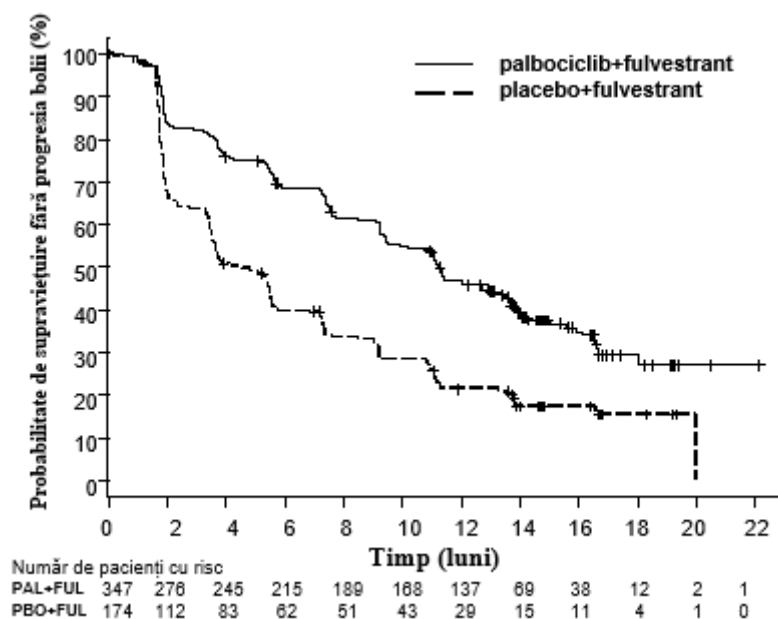
RBC = răspuns cu beneficiu clinic; IÎ = interval de încredere; N = număr de paciente; RO = răspuns obiectiv.

Rezultatele la obiectivul secundar se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1.

* Nu este semnificativă statistic.

† Valoarea p unilaterală din testul log-rank stratificat în funcție de prezența metastazelor viscerale și sensibilitatea la tratamentul endocrin anterior per randomizare.

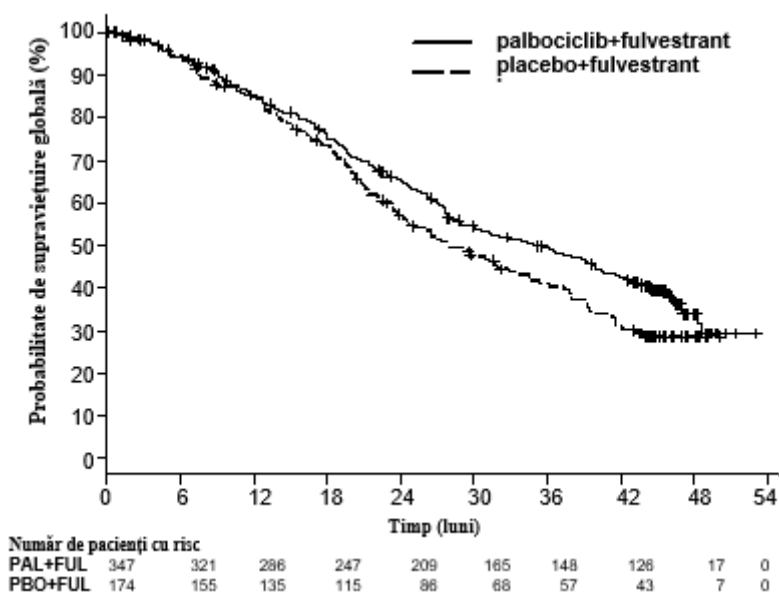
Figura 3. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 23 octombrie 2015)



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

A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în brațul de tratament cu palbociclib plus fulvestrant la toate subgrupurile individuale de paciente definite de factorii de stratificare și caracteristicile de la momentul inițial. Aceasta a fost evidentă pentru femeile în pre-/perimenopauză (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,28, 0,75]) și la femeile în postmenopauză (RR de 0,52 [ÎI 95%: 0,40, 0,66]) și la pacientele cu localizare viscerală a bolii metastazate (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,38, 0,65]) și cu localizare non-viscerală a bolii metastazate (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,33, 0,71]). Au fost, de asemenea, observate beneficii indiferent de liniile de tratament anterior în configurația metastazată, fie 0 (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,37, 0,93]), 1 (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,32, 0,64]), 2 (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,30, 0,76]), sau ≥ 3 linii (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,28, 1,22]).

Figura 4. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 13 aprilie 2018)



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

Rezultate adiționale de eficacitate (RO și TRT) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10. Rezultatele de evaluare a eficacității în boala viscerală și non-viscerală din studiul PALOMA-3 (populația cu intenție de tratament)

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	Palbociclib plus fulvestrant (N = 206)	Placebo plus fulvestrant (N = 105)	Palbociclib plus fulvestrant (N = 141)	Placebo plus fulvestrant (N = 69)
RO [% (II 95%)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TRT, mediană [luni (interval)]	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 = număr de pacienți; II = interval de încredere; RO = răspuns obiectiv pe baza răspunsurilor confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1; TRT = timpul până la primul răspuns tumoral.

Simptomele raportate de pacienți au fost evaluate utilizând chestionarul privind calitatea vieții (QLQ)-C30 de la Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC) și modulul său pentru cancerul mamar (EORTC QLQ-BR23). În total, 335 de pacienți din brațul de tratament cu palbociclib plus fulvestrant și 166 de pacienți din brațul de tratament cu fulvestrant în monoterapie au completat chestionarul la momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară momentului inițial.

Intervalul de timp până la deteriorare a fost prestabilit ca intervalul de timp între momentul inițial și prima creștere cu ≥ 10 puncte față de momentul inițial a punctajelor cu privire la simptomul durere. Adăugarea palbociclib la fulvestrant a dus la ameliorarea simptomelor prin întârzierea semnificativă a intervalului de timp până la deteriorare pentru durere comparativ cu placebo plus fulvestrant (mediana 8,0 luni versus 2,8 luni; RR = 0,64 [II 95% 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Copii și adolescenți

O parte în regim deschis, randomizată, de fază 2, a studiului A5481092 a comparat eficacitatea asocierii dintre palbociclib cu irinotecan (IRN) și temozolomidă (TMZ) față de IRN și TMZ utilizate în monoterapie pentru tratamentul copiilor și adolescenților (vârsta de la 2 până la < 18 ani) și adulților tineri (vârsta de la 18 la 20 de ani) cu sarcom Ewing r/r pentru care nu este disponibil tratamentul standard.

Analiza interimară prespecificată a fost efectuată pe baza celor 33 de evenimente de supraviețuire fără evenimente (EFS) (61,1% din 54 de participanți). RR observată pentru palbociclib + IRN + TMZ comparativ cu IRN + TMZ singure a fost de 2,03 (ÎI 95% : 0,902, 4,572; valoarea p stratificată unilaterală = 0,9621).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu palbociclib la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratament pentru cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica palbociclib a fost caracterizată la pacienți cu tumori solide, inclusiv cancer mamar în stadiu avansat, și la voluntari sănătoși.

Absorbție

C_{max} pentru palbociclib este observată în general între 4 și 12 ore (intervalul până la atingerea concentrației maxime [T_{max}]) după administrarea orală de palbociclib comprimate. Biodisponibilitatea medie absolută a palbociclib după o doză de 125 mg administrată oral este de 46%. În intervalul de doze de la 25 mg la 225 mg, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și C_{max} cresc în general proporțional cu doza. Starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 8 zile ca urmare a administrării de doze repetate o dată pe zi. În cazul administrării de doze repetate o dată pe zi, palbociclib se acumulează cu o rată mediană de acumulare de 2,4 (interval 1,5-4,2).

Efectul alimentelor

ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib au crescut cu 22% și, respectiv, 26% atunci când comprimatele palbociclib au fost administrate cu o masă cu conținut mare de grăsimi și hipercalorică (aproximativ 800 până la 1 000 de calorii cu 150, 250 și 500 până la 600 de calorii din proteine, carbohidrați și, respectiv, grăsimi) și cu 9% și, respectiv, 10% când comprimatele palbociclib au fost administrate cu o masă cu conținut moderat de grăsimi și un număr standard de calorii (aproximativ 500 până la 700 de calorii cu 75 până la 105, 250 până la 350 și 175 până la 245 de calorii din proteine, carbohidrați și, respectiv, grăsimi), comparativ cu comprimatele palbociclib administrate în condiții de repaus alimentar nocturn. Pe baza acestor rezultate, comprimatele cu palbociclib pot fi luate cu sau fără alimente.

Distribuire

Legarea palbociclib de proteinele plasmatice umane *in vitro* a fost de ~85%, indiferent de concentrație. Frația medie nelegată (f_u) de palbociclib în plasma umană *in vivo* a crescut treptat odată cu deteriorarea funcției hepatice. Nu a existat nicio tendință evidentă privind f_u medie de palbociclib în plasma umană *in vivo* odată cu deteriorarea funcției renale. *In vitro*, captarea palbociclib în hepatocitele umane a avut loc, în principal, prin difuziune pasivă. Palbociclib nu este un substrat pentru OATP1B1 sau OATP1B3.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că palbociclib prezintă o metabolizare hepatică extensivă la om. În urma administrării orale a unei doze unice de 125 mg de [^{14}C] palbociclib la om, căile metabolice

primare majore pentru palbociclib au implicat oxidarea și sulfonarea, acilarea și glucuroconjugarea contribuind în calitate de căi minore. Palbociclib a fost principala entitate circulantă plasmatică derivată din medicament.

Majoritatea materialului a fost excretat ca metaboliți. În materiile fecale, palbociclib conjugat cu acid sulfamic a fost principalul component legat de medicament, reprezentând 25,8% din doza administrată. Studiile *in vitro* cu hepatocite umane, enzimele hepatice din citosol și fracțiunile S9, precum și sulfotransferaza recombinantă (SULT) au indicat că CYP3A și SULT2A1 sunt în principal implicate în metabolizarea palbociclib.

Eliminare

Media geometrică a clearance-ului oral aparent (Cl/F) al palbociclib a fost de 63 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 28,8 ore la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat. La 6 subiecți sănătoși de sex masculin cărora li s-a administrat oral o doză unică de [¹⁴C] palbociclib, o mediană de 92% din totalul dozei radioactive administrate a fost recuperată în 15 zile; calea principală de excreție (74% din doză) a fost prin materiile fecale, cu 17% din doză recuperată din urină. Excreția de palbociclib nemodificat în materiile fecale și urină a fost de 2% și, respectiv, 7% din doza administrată.

In vitro, palbociclib nu este un inhibitor al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2D6, și nu este un inductor al CYP1A2, 2B6, 2C8 și 3A4 la concentrațiile relevante clinic.

Evaluările *in vitro* indică faptul că palbociclib are potențial scăzut de a inhiba activitățile transportorului anionic organic (TAO)1, TAO3, ale transportorului cationic organic (TCO)2, ale polipeptidului transportor al anionilor organici (PTAO)1B1, PTAO1B3 și ale pompei de export a sărurilor biliare (BSEP) la concentrațiile relevante clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sex și greutate corporală

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 183 de pacienți cu cancer (50 de pacienți de sex masculin și 133 de pacienți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 22 și 89 de ani, și greutatea corporală variind de la 38 la 123 kg), sexul nu a avut niciun efect asupra expunerii la palbociclib, iar vârsta și greutatea corporală nu au avut niciun efect clinic important asupra expunerii la palbociclib.

Copii și adolescenți

Expunerea la palbociclib la copiii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide r/r a fost similară în cadrul tuturor grupelor de vârstă (≤ 6 ani, > 6 până la < 12 ani, ≥ 12 până la < 18 ani, și ≥ 18 ani) în cadrul intervalului de dozare de 55-95 mg/m² (dozarea de palbociclib normalizată în funcție de suprafața corporală) administrat pe cale orală o dată pe zi în zilele de la 1 la 14, urmate de 7 zile pauză. Expunerea la palbociclib în starea de echilibru la doza de 75 mg/m² o dată pe zi la grupa de pacienți copii și adolescenți a fost similară cu cea observată la participanții adulți la doza aprobată de 125 mg o dată pe zi (administrat o dată pe zi în zilele de la 1 la 21, urmate de 7 zile pauză).

Insuficiență hepatică

Datele dintr-un studiu farmacocinetic la subiecți cu grade diferite ale funcției hepatice indică faptul că expunerea la palbociclib liber (ASC_{inf} a fracției neconjugate) a scăzut cu 17% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) și a crescut cu 34% și 77% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa Child-Pugh B), respectiv severă (Clasa Child-Pugh C) față de subiecții cu funcție hepatică normală. Expunerea maximă la palbociclib liber (C_{max} a fracției neconjugate) a crescut cu 7%, 38% și 72% pentru insuficiența hepatică ușoară, moderată și, respectiv, severă față de subiecții cu funcție hepatică normală. În plus, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus 183 de pacienți cu cancer avansat, în care 40 de pacienți aveau insuficiență hepatică ușoară pe baza clasificării Institutului Național de Cancer (INC) (bilirubina totală \leq limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferaza (AST) $>$ LSVN sau bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST), insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun

efect asupra farmacocineticii palbociclib.

Insuficiență renală

Datele dintr-un studiu farmacocinetic la subiecți cu grade diferite ale funcției renale indică faptul că expunerea totală la palbociclib (ASC_{inf}) a crescut cu 39%, 42% și 31% la subiecții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/minut} \leq ClCr < 90 \text{ ml/minut}$), moderată ($30 \text{ ml/minut} \leq ClCr < 60 \text{ ml/minut}$) și respectiv severă ($ClCr < 30 \text{ ml/minut}$) față de subiecții cu funcție renală normală ($ClCr \geq 90 \text{ ml/minut}$). Expunerea maximă la palbociclib (C_{max}) a crescut cu 17%, 12% și 15% pentru insuficiența renală ușoară, moderată și respectiv severă față de subiecții cu funcție renală normală. În plus, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus 183 de pacienți cu cancer avansat, din care 73 de pacienți aveau insuficiență renală ușoară și 29 de pacienți aveau insuficiență renală moderată, insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii palbociclib. Farmacocinetica palbociclib nu a fost studiată la pacienții care necesită hemodializă.

Rasă

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, valorile ASC_{inf} și C_{max} pentru palbociclib au fost cu 30% și respectiv 35% mai mari la subiecții japonezi comparativ cu subiecții non-asiatici după administrarea orală a unei doze unice. Totuși, această observație nu a fost reprodusă în mod sistematic în cadrul studiilor ulterioare cu pacienții cu cancer mamar japonezi sau asiatici, după administrarea de doze repetate. Pe baza analizei datelor cumulative de farmacocinetică, siguranța și eficacitate în cadrul populațiilor asiatice și non-asiatice, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei pentru pacienții de rasă asiatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Constatările principale despre organul țintă în urma administrării dozelor unice și/sau repetate au inclus efecte asupra organelor hematolinfopoitice și organelor reproducătoare masculine la șobolan și câine, și efecte asupra oaselor și incisivi cu creștere activă exclusiv la șobolan. Aceste toxicități sistemice au fost observate, în general, la expuneri relevante clinic pe baza ASC. A fost stabilită inversarea parțială până la completă a efectelor asupra sistemelor hematolinfopoitice și reproducător masculin și asupra incisivilor, în timp ce efectul asupra oaselor nu a fost inversat în urma unei perioade fără administrare a dozelor de 12 săptămâni. În plus, au fost identificate efecte cardiovasculare (prelungirea intervalului QTc, ritm cardiac scăzut și interval RR crescut și tensiune arterială sistolică crescută) la câini telemăsurați, la valori de expunere de ≥ 4 ori expunerea clinică la om bazată pe C_{max} .

Carcinogenitate

Carcinogenitatea palbociclibului a fost evaluată în cadrul unui studiu de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici și unui studiu de 2 ani efectuat la șobolani. Rezultatele de carcinogenitate au fost negative pentru palbociclib la șoareci transgenici la doze de până la 60 mg/kg/zi (valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse [NOEL] la o expunere de aproximativ 11 ori mai mare decât expunerea clinică la om, bazată pe ASC). Constatările neoplazice asociate palbociclibului la șobolani au inclus o incidență crescută de tumori cu celule microgliale în sistemul nervos central al masculilor la o doză de 30 mg/kg/zi ; nu au existat constatări neoplazice la femelele de șobolan, la nicio doză de până la 200 mg/kg/zi . NOEL pentru efectele de carcinogenitate asociată palbociclibului a fost de 10 mg/kg/zi (de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om bazată pe ASC) și de 200 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om bazată pe ASC) la masculi și, respectiv, la femele. Nu este cunoscută relevanța pentru om a constatărilor neoplazice la șobolanii masculi.

Genotoxicitate

Palbociclibul nu a fost mutagen într-un test de mutație inversă bacteriană (Ames) și nu a indus aberații cromozomiale structurale în testul *in vitro* pentru aberații cromozomiale ale limfocitelor umane.

Palbociclibul a indus micronucleii printr-un mecanism aneugenic la celule ovariene de hamster chinezesc *in vitro* și în măduva osoasă a șobolanilor masculi la doze $\geq 100 \text{ mg/kg/zi}$. Expunerea

animalelor la valori ale dozelor la care nu se observă reacții adverse pentru aneugenicitate a fost de aproximativ 7 ori expunerea clinică la om bazată pe ASC.

Afectarea fertilității

Palbociclibul nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la șobolanii femele la nicio doză testată până la 300 mg/kg/zi (aproximativ de 3 ori expunerea clinică la om bazată pe ASC) și nu au fost observate efecte adverse în țesuturile reproducătoare feminine în studii de toxicitate cu doză repetată până la 300 mg/kg/zi la șobolan și 3 mg/kg/zi la câine (aproximativ de 5 și, respectiv, 3 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC).

Se consideră că palbociclibul are potențial de a deteriora funcția de reproducere și fertilitatea la bărbați pe baza constatărilor non-clinice la șobolan și câine. Constatările legate de palbociclib în testicul, epididim, prostată și veziculele seminale au inclus greutate scăzută a organului, atrofie sau degenerare, hipospermie, detritus celular intratubular, motilitate și densitate mai scăzută a spermei și secreție scăzută. Aceste constatări au fost observate la șobolan și/sau la câine la expuneri de ≥ 9 ori sau subterapeutice, comparativ cu expunerea clinică umană bazată pe ASC, respectiv. Reversibilitatea parțială a efectelor asupra organelor reproducătoare masculine a fost observată la șobolan și câine după o perioadă fără utilizare de doze cu durata de 4 și, respectiv, 12 săptămâni. În ciuda acestor constatări la nivelul organelor reproducătoare masculine, nu a existat niciun efect asupra împerecherii sau fertilității la șobolanii masculi la niveluri de expunere proiectate de 13 ori față de expunerea clinică umană bazată pe ASC.

Toxicitate asupra dezvoltării

Palbociclibul este un inhibitor reversibil al kinazelor ciclin-dependente 4 și 6 care sunt implicate în reglarea ciclului celular. Prin urmare, ar putea prezenta un risc de afectare fetală dacă este utilizat în timpul sarcinii. Palbociclibul a fost fetotoxic la animalele gestante. La șobolan a fost observată o incidență crescută a variației scheletice (incidență crescută a unei coaste prezente la nivelul celei de-a șaptea vertebre cervicale) la ≥ 100 mg/kg/zi. Au fost observate greutate corporale fetale scăzute la doza toxică maternă de 300 mg/kg/zi la șobolan (de 3 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC) și o incidență crescută a variațiilor scheletice, inclusiv falange mici la membrele anterioare, la doza toxică maternă de 20 mg/kg/zi la iepuri (de 4 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC). Expunerea fetală reală și transferul transplacentar nu au fost examinate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Crospovidonă

Acid ascorbic

Dioxid de siliciu coloidal

Stearat de magneziu

Stratul filmat

Palbociclib Viatris 75 mg

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Triacetină (E 1518)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Triacetină (E 1518)

Lac aluminiu indigo carmin (E132)

Oxid galben de fer (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Triacetină (E 1518)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC/Al conținând 21 sau 63 de comprimate filmate și blistere de tip calendar conținând 21 de comprimate filmate.

Blistere din OPA/Al/PVC/Al cu doze unitare conținând 21 × 1 sau 63 × 1 comprimate filmate.

Flacon alb opac din PEÎD cu capac alb opac din polipropilenă, cu filet de siguranță pentru copii, etanșat cu folie de aluminiu prin inducție, cu desicant, conținând 100 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Palbociclib Viatris 75 mg comprimate filmate

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

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimate filmate

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

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimate filmate

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ lună AAAA}

Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ lună AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Ungaria

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 75 MG COMPRIMATE (BLISTERE ȘI FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palbociclib Viartis 75 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține palbociclib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate filmate
63 comprimate filmate
21 × 1 comprimate filmate
63 × 1 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2039/001	21 comprimate (blister)
EU/1/26/2039/002	63 comprimate (blister)
EU/1/26/2039/003	21 comprimate (blister doză unitară)
EU/1/26/2039/004	63 comprimate (blister doză unitară)
EU/1/26/2039/005	21 comprimate (blister tip calendar)
EU/1/26/2039/006	100 comprimate (flacon)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Palbociclib Viartis 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON – 75 MG COMPRIMATE (cutie)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 75 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține palbociclib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2039/006 100 comprimate (flacon)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – 75 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 75 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DOZĂ UNITARĂ – 75 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatriis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER TIP CALENDAR – 75 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 75 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – 100 MG COMPRIMATE (BLISTERE ȘI FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 100 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține palbociclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate filmate
63 comprimate filmate
21 × 1 comprimate filmate
63 × 1 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2039/007	21 comprimate (blister)
EU/1/26/2039/008	63 comprimate (blister)
EU/1/26/2039/008	21 comprimate (blister doză unitară)
EU/1/26/2039/010	63 comprimate (blister doză unitară)
EU/1/26/2039/011	21 comprimate (blister tip calendar)
EU/1/26/2039/012	100 comprimate (flacon)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Palbociclib Viartis 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON – 100 MG COMPRIMATE (cutie)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 100 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține palbociclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2039/012 100 comprimate (flacon)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – 100 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 100 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DOZĂ UNITARĂ – 100 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 100 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER TIP CALENDAR – 100 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 100 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 125 MG COMPRIMATE (BLISTERE ȘI FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palbociclib Viartis 125 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține palbociclib 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate filmate
63 comprimate filmate
21 × 1 comprimate filmate
63 × 1 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2039/013	21 comprimate (blister)
EU/1/26/2039/014	63 comprimate (blister)
EU/1/26/2039/015	21 comprimate (blister doză unitară)
EU/1/26/2039/016	63 comprimate (blister doză unitară)
EU/1/26/2039/017	21 comprimate (blister tip calendar)
EU/1/26/2039/018	100 comprimate (flacon)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Palbociclib Viartis 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ FLACON – 125 MG COMPRIMATE (cutie)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palbociclib Viartis 125 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține palbociclib 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2039/018 100 comprimate (flacon)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – 125 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 125 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DOZĂ UNITARĂ – 125 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatriis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER TIP CALENDAR – 125 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palbociclib Viartis 125 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Palbociclib Viatris 75 mg comprimate filmate
Palbociclib Viatris 100 mg comprimate filmate
Palbociclib Viatris 125 mg comprimate filmate
palbociclib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Palbociclib Viatris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Palbociclib Viatris
3. Cum să luați Palbociclib Viatris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Palbociclib Viatris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Palbociclib Viatris și pentru ce se utilizează

Palbociclib Viatris este un medicament antineoplazic ce conține substanța activă palbociclib.

Palbociclib acționează prin blocarea proteinelor numite kinaze ciclin-dependente 4 și 6, care reglează creșterea și diviziunea celulară. Blocarea acestor proteine poate încetini creșterea celulelor canceroase și întârzie progresia cancerului de care suferiți.

Palbociclib Viatris este utilizat pentru a trata pacienții cu anumite tipuri de cancer mamar (pozitiv pentru receptorul pentru hormoni, negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală) care s-a răspândit dincolo de tumora inițială și/sau la alte organe. Se administrează împreună cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant, care sunt utilizate ca tratamente hormonale antineoplazice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Palbociclib Viatris

Nu luați Palbociclib Viatris

- dacă sunteți alergic la palbociclib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- utilizarea preparatelor conținând sunătoare, un medicament din plante utilizat pentru a trata depresia ușoară și anxietatea, trebuie evitată în timp ce luați Palbociclib Viatris.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Palbociclib Viatris, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Palbociclib Viatris vă poate reduce numărul globulelor albe și vă poate slăbi sistemul imunitar. Prin urmare puteți avea un risc mai mare de a face o infecție în timp ce luați Palbociclib Viatris.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați semne sau simptome ale unei infecții, precum frisoane sau febră.

Vi se vor efectua analize de sânge la intervale regulate în timpul tratamentului pentru a verifica dacă Palbociclib Viatris vă afectează sau nu celulele din sânge (globule albe, globule roșii și trombocite).

Palbociclib Viatris poate provoca cheaguri de sânge în vene. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați semne sau simptome de cheaguri de sânge în vene, cum sunt durere sau rigiditate, umflături și înroșire în piciorul (sau brațul) afectat, durere în piept, scurtare a respirației sau amețală.

Palbociclib Viatris poate provoca în timpul tratamentului inflamație a plămânilor, severă sau care poate pune viața în pericol, care poate duce la deces. Spuneți imediat personalului medical dacă aveți orice simptome noi sau agravate, inclusiv:

- dificultate la respirație sau scurtare a respirației
- tuse uscată
- durere în piept

Copii și adolescenți

Palbociclib Viatris nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani).

Palbociclib Viatris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Palbociclib Viatris poate afecta modul în care acționează alte medicamente.

În special următoarele pot crește riscul de reacții adverse la Palbociclib Viatris:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir și saquinavir, utilizate pentru a trata infecția HIV/SIDA.
- Claritromicină și telitromicină, antibiotice utilizate pentru a trata infecții bacteriene.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol și posaconazol, utilizate pentru a trata infecții fungice.
- Nefazodonă, utilizată pentru a trata depresia.

Atunci când sunt administrate împreună cu Palbociclib Viatris, riscul de reacții adverse la următoarele medicamente poate fi crescut:

- Chinidină, utilizată în general pentru a trata tulburările ritmului bătailor inimii.
- Colchicină, utilizată pentru a trata guta.
- Pravastatină, simvastatină, atorvastatină, fluvastatină și rosuvastatină, utilizate pentru a trata concentrațiile crescute de colesterol.
- Sulfasalazină, utilizată pentru a trata poliartrita reumatoidă.
- Alfentanil, utilizat pentru anestezie în intervenții chirurgicale; fentanil, utilizat în procedurile preanestezice ca analgezic, precum și ca anestezic.
- Ciclosporină, everolimus, tacrolimus și sirolimus, utilizate în transplantul de organe pentru a preveni rejețul.
- Dihidroergotamină și ergotamină, utilizate pentru a trata migrenele.
- Pimozidă, utilizată pentru a trata schizofrenia și psihoza cronică.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Palbociclib Viatris:

- Carbamazepină și fenitoină, utilizate pentru a opri convulsiile sau crizele.
- Enzalutamidă, utilizată pentru a trata cancerul de prostată.
- Rifampicină, utilizată pentru a trata tuberculoza (TB).
- Sunătoare, un produs din plante utilizat pentru a trata depresia ușoară și anxietatea.

Palbociclib Viatris împreună cu alimente și băuturi

Comprimatele Palbociclib Viatris pot fi administrate cu sau fără alimente.

Evitați grapefruitul și sucul de grapefruit în timp ce luați Palbociclib Viatris, deoarece pot crește reacțiile adverse la Palbociclib Viatris.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu trebuie să utilizați Palbociclib Viatris dacă sunteți gravidă.

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timp ce luați Palbociclib Viatris.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre contracepție, dacă există vreo posibilitate ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să rămâneți/să rămână gravidă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile cu potențial fertil care urmează tratament cu acest medicament, sau partenerii acestora, trebuie să utilizeze metode de contracepție adecvate (de exemplu, metode de contracepție de tip barieră dublă, cum sunt prezervativul sau diafragma). Aceste metode trebuie utilizate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 săptămâni de la terminarea tratamentului pentru femei și timp de cel puțin 14 săptămâni pentru bărbați.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Palbociclib Viatris. Nu se cunoaște dacă Palbociclib Viatris poate trece în laptele matern.

Fertilitatea

Palbociclib poate scădea fertilitatea la bărbați.

Prin urmare, bărbații pot lua în considerare conservarea spermei înainte de a lua Palbociclib Viatris.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Oboseala este o reacție adversă foarte frecventă la Palbociclib Viatris. Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit, fiți precaut atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Palbociclib Viatris conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (găsită în lapte sau lactate). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Palbociclib Viatris

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Palbociclib Viatris este de 125 mg luată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmată de 1 săptămână în care nu luați Palbociclib Viatris. Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Palbociclib Viatris să luați.

Dacă prezentați anumite reacții adverse în timp ce luați Palbociclib Viatris (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza ori întrerupe tratamentul, fie temporar, fie permanent. Doza poate fi redusă la una dintre celelalte concentrații disponibile, 100 mg sau 75 mg.

Luați Palbociclib Viatris o dată pe zi la aproximativ la aceeași oră, cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau striviți comprimatele. Nu divizați comprimatele înainte de înghițire. Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă este altfel decât intact.

Dacă luați mai mult Palbociclib Viatris decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Palbociclib Viatris, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Poate fi necesar tratament de urgență.

Luați cutia și acest prospect, astfel încât medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați Palbociclib Viatris

Dacă omiteți o doză sau aveți vărsături, luați următoarea doză așa cum este programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Dacă încetați să luați Palbociclib Viatris

Nu încetați să luați Palbociclib Viatris decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți oricare din aceste simptome:

- febră, frisoane, slăbiciune, respirație dificilă, sângerare sau apariție de vânătăi cu ușurință, care ar putea fi semne ale unei tulburări grave ale sângelui.
- dificultate la respirație, tuse uscată sau durere în piept, care ar putea fi un semn al inflamației plămânilor.
- picior umflat dureros, durere în piept, scurtare a respirației, respirație rapidă sau puls rapid, deoarece acestea ar putea fi semne ale unor cheaguri de sânge în venă (care pot afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse la Palbociclib Viatris pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții
- Scădere a numărului globulelor albe, globulelor roșii și trombocitelor
- Senzație de oboseală
- Scădere a poftei de mâncare
- Inflamație a gurii și buzelor (stomatită), greață, vărsături, diaree
- Erupție trecătoare pe piele
- Cădere a părului
- Slăbiciune

- Febră
- Modificări ale analizelor de sânge care investighează funcția ficatului
- Piele uscată

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Febră însoțită de o scădere bruscă a numărului de globule albe (neutropenie febrilă)
- Vedere încețoșată, lăcrimare crescută, ochi uscați
- Modificare a gustului (disgeuzie)
- Sângerări nazale
- Roșeață, durere, descumare, umflare și formare de vezicule la nivelul palmelor și/sau tălpilor (Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară [SEPP])
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge care investighează rinichiul (valori mari ale creatininei în sânge)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Inflamație a pielii, care provoacă pete roșii ce se descuamează și este posibil să apară împreună cu durere la nivelul articulațiilor și febră (lupus eritematos cutanat [LEC])
- O reacție pe piele care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, care pot arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Palbociclib Viatris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Palbociclib Viatris

- Substanța activă este palbociclib. Palbociclib Viatris comprimate filmate este disponibil în diferite concentrații:
 - Palbociclib Viatris 75 mg comprimat filmat: fiecare comprimat conține palbociclib 75 mg.
 - Palbociclib Viatris 100 mg comprimate filmate: fiecare comprimat conține palbociclib 100 mg.
 - Palbociclib Viatris 125 mg comprimat filmat: fiecare comprimat conține palbociclib 125 mg.

- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, crospovidonă, acid ascorbic, dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Palbociclib Viatris conține lactoză”).

Stratul filmat:

Palbociclib Viatris 75 mg: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E 1518), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E 1518), lac aluminiu indigo carmin (E132), oxid galben de fer (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E 1518), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172).

Cum arată Palbociclib Viatris și conținutul ambalajului

Palbociclib 75 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat rotund, biconvex, cu marginea teșită, cu diametru de aproximativ 9,6 mm, de culoare violet, marcat cu „V” pe o față a comprimatului și cu „PL1” pe cealaltă față.

Palbociclib 100 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat oval, biconvex, cu marginea teșită, cu dimensiuni aproximative de 14,4 mm × 7,4 mm, de culoare verde, marcat cu „V” pe o față a comprimatului și cu „PL2” pe cealaltă față.

Palbociclib 125 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat oval, biconvex, cu marginea teșită, cu dimensiuni aproximative de 15,5 mm × 8,4 mm, de culoare violet, marcat cu „V” pe o față a comprimatului și cu „PL3” pe cealaltă față.

Conținutul ambalajului

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg și 125 mg sunt disponibile în:

- Blistere din OPA/Al/PVC/Al cu câte 21 de comprimate sau 63 de comprimate; blistere cu doze unitare din OPA/Al/PVC/Al cu câte 21 × 1 sau 63 × 1 comprimate și ca blistere tip calendar cu câte 21 de comprimate.
- Flacon alb opac din PEÎD cu capac alb opac din polipropilenă, cu filet de siguranță pentru copii, etanșat cu folie de aluminiu prin inducție, conținând 100 de comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark*

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti*

Viatriis OÜ
Tel.: + 372 6363 052

Norge*

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich*

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France*

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland*

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland*

Viatri 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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>