

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg palbociclib.

Έκδοχα με γνωστή δράση
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 56 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg palbociclib.

Έκδοχα με γνωστή δράση
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 74 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 125 mg palbociclib.

Έκδοχα με γνωστή δράση:
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 93 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
Αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, με ανοικτό πορτοκαλί κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 75» σε λευκό χρώμα) και ανοικτό πορτοκαλί κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα). Το μήκος του καψακίου είναι $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
Αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, με ανοικτό πορτοκαλί κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 100» σε λευκό χρώμα) και καστανοκίτρινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα). Το μήκος του καψακίου είναι $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια
Αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, με καστανοκίτρινο κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 125» σε λευκό χρώμα) και καστανοκίτρινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα). Το μήκος του καψακίου είναι $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IBRANCE ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού ο οποίος είναι θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) και αρνητικός στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2):

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης,
- σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με IBRANCE πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 125 mg palbociclib μία φορά την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες χωρίς θεραπεία (Σχήμα 3/1), ώστε να σχηματίζεται ένας πλήρης κύκλος 28 ημερών. Η θεραπεία με το IBRANCE πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής έχει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Όταν συγχρηγείται με palbociclib, ο αναστολέας αρωματάσης θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα δόσεων που αναφέρεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Η θεραπεία προ/περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με το συνδυασμό palbociclib μαζί με έναν αναστολέα αρωματάσης θα πρέπει πάντα να συνδυάζεται με ένα αγωνιστή LHRH (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν συγχρηγείται με palbociclib, η συνιστώμενη δόση της φουλβεστράντης είναι 500 mg χορηγούμενα ενδομυϊκά τις Ημέρες 1, 15, 29 και μία φορά το μήνα στη συνέχεια. Παρακαλούμε αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της φουλβεστράντης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και καθ' όλη τη διάρκειά της, οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές LHRH σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Οι ασθενείς πρέπει να προτρέπονται ώστε να λαμβάνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό ή χάσει μία δόση, δεν πρέπει να λάβει επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης

Η τροποποίηση της δόσης του IBRANCE συνιστάται με βάση την εξατομικευμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα.

Η διαχείριση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινές διακοπές/καθυστερήσεις στη χορήγηση της δόσης και/ή μειώσεις στη δόση ή οριστική διακοπή σύμφωνα με τα σχήματα μείωσης της δόσης που παρέχονται στους Πίνακες 1, 2 και 3 (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του IBRANCE για ανεπιθύμητες ενέργειες

| Επίπεδο δόσης | Δόση |
|----------------------|--------------|
| Συνιστώμενη δόση | 125 mg/ημέρα |
| Πρώτη μείωση δόσης | 100 mg/ημέρα |
| Δεύτερη μείωση δόσης | 75 mg/ημέρα* |

*Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 75 mg/ημέρα, διακόψτε τη θεραπεία.

Πρέπει να εκτελείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας με IBRANCE και κατά την έναρξη του κάθε κύκλου, καθώς και την Ημέρα 15 των πρώτων 2 κύκλων και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ουδετεροπενία μέγιστου Βαθμού 1 ή 2 κατά τους πρώτους 6 κύκλους, θα πρέπει να παρακολουθούνται με πλήρη αιματολογικό έλεγχο κάθε 3 μήνες για τους επόμενους κύκλους, πριν από την έναρξη κάποιου κύκλου και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Για τη λήψη του IBRANCE συνιστάται ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (ANC) να είναι $\geq 1.000/\text{mm}^3$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Πίνακας 2. Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης του IBRANCE – Αιματολογικές τοξικότητες

| Βαθμός CTCAE | Τροποποιήσεις της δόσης |
|---|--|
| Βαθμός 1 ή 2 | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. |
| Βαθμός 3 ^α | <p><u>Ημέρα 1 του κύκλου:</u> Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE, μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 και επαναλάβετε τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο παρακολούθησης εντός 1 εβδομάδας. Όταν υπάρξει επαναφορά σε Βαθμό ≤ 2, ξεκινήστε τον επόμενο κύκλο στην <i>ίδια δόση</i>.</p> <p><u>Ημέρα 15 των πρώτων 2 κύκλων:</u> Εάν Βαθμού 3 την Ημέρα 15, συνεχίστε το IBRANCE στην <i>τρέχουσα δόση</i> για να ολοκληρωθεί ο κύκλος και επαναλάβετε τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο την Ημέρα 22. Εάν Βαθμού 4 την Ημέρα 22, δείτε τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης για Βαθμού 4 παρακάτω.</p> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε περιπτώσεις παρατεταμένης διάρκειας (> 1 εβδομάδα) επαναφοράς από ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υποτροπιάζουσας ουδετεροπενίας Βαθμού 3 την Ημέρα 1 των επόμενων κύκλων.</p> |
| ANC ^β Βαθμού 3 (< 1.000 έως 500/ mm^3) + Πυρετός $\geq 38,5^\circ\text{C}$ και/ή λοίμωξη | <p>Οποιαδήποτε χρονική στιγμή: Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 Επαναχορηγείστε στην αμέσως χαμηλότερη δόση.</p> |
| Βαθμός 4 ^α | <p>Οποιαδήποτε χρονική στιγμή: Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2. Επαναχορηγείστε στην αμέσως χαμηλότερη δόση.</p> |

Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.

ANC= απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες, LLN (lower limit of normal) = Κατώτερο Φυσιολογικό Όριο
 α. Ο πίνακας εφαρμόζεται για όλες τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από τη λεμφοπενία (εκτός αν συσχετίζεται με κλινικά συμβάντα, π.χ. ευκαιριακές λοιμώξεις).

β. ANC: Βαθμού 1: ANC < LLN - 1.500/ mm^3 , Βαθμού 2: ANC 1.000 - < 1.500/ mm^3 , Βαθμού 3: ANC 500 - < 1.000/ mm^3 , Βαθμού 4: ANC < 500/ mm^3 .

Πίνακας 3. Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης του IBRANCE – Μη αιματολογικές τοξικότητες

| Βαθμός CTCAE | Τροποποιήσεις της δόσης |
|---|---|
| Βαθμός 1 ή 2 | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. |
| Μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (εάν επιμένει παρά την ιατρική θεραπεία) | <p>Προσωρινή διακοπή μέχρι να αποκατασταθούν τα συμπτώματα σε:</p> <ul style="list-style-type: none"> Βαθμού ≤ 1, Βαθμού ≤ 2 (εάν δεν θεωρείται ότι θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενή) <p>Επαναχορήγηση στην αμέσως χαμηλότερη δόση.</p> |

Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.
CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)=κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του IBRANCE σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του IBRANCE για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση του IBRANCE είναι 75 mg μία φορά την ημέρα σε Σχήμα 3/1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του IBRANCE για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Τα δεδομένα που διατίθενται σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση είναι ανεπαρκή για να δοθεί οποιαδήποτε σύσταση για την προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IBRANCE σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το IBRANCE προορίζεται για από στόματος χρήση. Πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή, κατά προτίμηση ένα γεύμα, ώστε να διασφαλιστεί συνέπεια στην έκθεση στο palbociclib (βλ. παράγραφο 5.2). Το palbociclib δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φρούτο ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα καψάκια IBRANCE πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (δεν πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να ανοίγονται πριν την κατάποση). Δε θα πρέπει να ληφθεί κανένα καψάκιο εάν είναι σπασμένο, ραγισμένο ή αν δεν είναι άθικτο με οποιοδήποτε τρόπο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Όταν το IBRANCE χορηγείται σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, είναι υποχρεωτική η ωοθηκεκτομή ή η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών με χορήγηση αγωνιστή LHRH, λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων της αρωματάσης. Ο συνδυασμός του palbociclib με τη φουλβεστράντη σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LHRH.

Κρίσιμη σπλαγγνική νόσος

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του palbociclib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη

σπλαγχνική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1)

Αιματολογικές διαταραχές

Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 συνιστάται διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεξάγεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Λοιμώξεις

Καθώς το IBRANCE έχει μυελοκατασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς για λοιμώξεις.

Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο αντίστοιχο σκέλος σύγκρισης. Λοιμώξεις Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 4,5% και το 0,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε οποιονδήποτε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.8)..

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και τα οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Χορηγήστε το IBRANCE με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Χορηγήστε το IBRANCE με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το palbociclib. Το ενδεχόμενο συγχωρήγησης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήγηση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του IBRANCE στα 75 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, αυξήστε τη δόση του IBRANCE (μετά από 3 – 5 ημπεριόδους ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χρησιμοποιείται πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση επαγωγών του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο palbociclib και κατά συνέπεια σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του palbociclib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήγηση του palbociclib με μέτριους επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας ενώ παίρνουν το IBRANCE (βλ. παράγραφο 4.6).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ralbociclib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και το ένζυμο SULT2A1 της οικογένειας των σουλφοτρανσφερασών (SULT). *In vivo*, το ralbociclib είναι ένας ασθενής, χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμοκοκινητική του ralbociclib

Επίδραση των αναστολέων του CYP3A

Η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων 200 mg ιτρακοναζόλης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg ralbociclib αύξησε τη συνολική έκθεση στο ralbociclib (AUC_{inf}) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) κατά περίπου 87% και 34%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg ralbociclib που χορηγήθηκε μόνη της.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων, των: κλαριθρομυκίνης, ινδιναβίρης, ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, νεφαζοδόνης, νελφίναβιρης, ποσακοναζόλης, σακουιναβίρης, τελαπρεβίρης, τελιθρομυκίνης και βορικοναζόλης και του φρούτου ή του χυμού γκρέιπφρουτ, πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν χρειάζεται καμία προσαρμογή της δόσης για ήπιους και μέτριους αναστολείς του CYP3A.

Επίδραση των επαγωγέων του CYP3A

Η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων 600 mg ριφαμπικίνης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg ralbociclib μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} του ralbociclib κατά 85% και 70%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg ralbociclib που χορηγήθηκε μόνη της.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, των: καρβαμαζεπίνης, ενζαλουταμίδης, φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης και υπερικού/βαλσαμόχορτου (St. John's Wort) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η συγχρόνηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων 400 mg μοδαφινίλης, ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A, με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE μείωσε την AUC_{inf} και την C_{max} του ralbociclib κατά 32% και 11%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE που χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για μέτριους επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση παραγόντων μείωσης των οξέων

Υπό συνθήκες σίτισης (πρόσληψη γεύματος με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά), η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων του αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) ραμπεπραζόλης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg ralbociclib μείωσε τη C_{max} του ralbociclib κατά 41%, αλλά είχε περιορισμένη επίδραση στην AUC_{inf} (μείωση 13%) σε σύγκριση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE που χορηγήθηκε μόνη της.

Υπό συνθήκες νηστείας, η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων του αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) ραμπεπραζόλης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE μείωσε την AUC_{inf} και την C_{max} του ralbociclib κατά 62% και 80%, αντίστοιχα. Συνεπώς, το IBRANCE πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή, κατά προτίμηση ένα γεύμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δεδομένης της μειωμένης επίδρασης των ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων και των τοπικών αντιόξινων στο γαστρικό pH σε σύγκριση με τους PPI, δεν αναμένεται κλινικά σχετική επίδραση των ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων ή των τοπικών αντιόξινων στην έκθεση σε palbociclib, όταν το palbociclib λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Επιδράσεις του palbociclib στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Το palbociclib είναι ένας ασθενής, χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A μετά από καθημερινή χορήγηση δόσεων 125 mg σε σταθερή κατάσταση. Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων του palbociclib με μιδαζολάμη αύξησε τις τιμές της AUC_{inf} και της C_{max} της μιδαζολάμης κατά 61% και 37%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μιδαζολάμης μόνο.

Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., αφαινανύλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, εβερόλιμους, φαινανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) όταν συγχωρηγούνται με το IBRANCE, καθώς το IBRANCE μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και λετροζόλης

Δεδομένα από το μέρος της αξιολόγησης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μίας κλινικής μελέτης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού κατέδειξαν ότι δεν υπήρξε φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του palbociclib και της λετροζόλης, όταν συγχωρηγήθηκαν τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Επίδραση της ταμοξιφαίνης στην έκθεση σε palbociclib

Δεδομένα από μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς άνδρες υπέδειξε ότι οι εκθέσεις στο palbociclib ήταν συγκρίσιμες όταν συγχωρηγήθηκε μία μεμονωμένη δόση palbociclib με πολλαπλές δόσεις ταμοξιφαίνης και όταν το palbociclib χορηγήθηκε μόνο του.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και φουλβεστράντης

Δεδομένα από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού κατέδειξαν ότι δεν υπήρξε κλινικά σχετική φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του palbociclib και της φουλβεστράντης, όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγήθηκαν.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης του palbociclib με από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

Μελέτες *in vitro* με μεταφορείς

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, προβλέπεται ότι το palbociclib θα αναστέλλει τη μεταφορά που διαμεσολαβείται από την εντερική P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Συνεπώς, η χορήγηση του palbociclib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ., διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη) ή της BCRP (π.χ., πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη) ενδέχεται να αυξήσει τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, το palbociclib ενδέχεται να αναστείλει την επαναπρόσληψη του μεταφορέα οργανικών κατιόντων OCT1 και στη συνέχεια ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε φάρμακα που είναι υποστρώματα αυτού του μεταφορέα (π.χ., μετφορμίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι άνδρες σύντροφοί τους, πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκείς αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες ή 14 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τις γυναίκες και τους άνδρες, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση του palbociclib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν συνιστάται το IBRANCE κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης του palbociclib στη γαλακτοφορία, την παρουσία του στο μητρικό γάλα ή τις επιδράσεις του στο θηλάζον βρέφος. Δεν είναι γνωστό εάν το palbociclib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το palbociclib δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν επιδράσεις στον οιστρικό κύκλο (θηλυκοί αρουραίοι) ή το ζευγάρι και τη γονιμότητα σε αρουραίους (αρσενικούς ή θηλυκούς) σε μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Με βάση τα ευρήματα στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής (εκφυλισμός σπερματικών σωληναρίων στους όρχεις, υποσπερμία επιδιδυμίδας, χαμηλή κινητικότητα και πυκνότητα σπέρματος, και μειωμένη προστατική έκκριση) σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, η ανδρική γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη θεραπεία με το palbociclib (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, οι άνδρες μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο της συντήρησης σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας με το IBRANCE.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IBRANCE έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το IBRANCE ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση και οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του IBRANCE βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 872 ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N = 527 σε συνδυασμό με λετροζόλη και N = 345 σε συνδυασμό με φουλβεστράντη) σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, αλωπεκία και διάρροια. Οι πιο συχνές ($\geq 2\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, κόπωση, λοιμώξεις και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST).

Μειώσεις της δόσης ή τροποποιήσεις της δόσης λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκαν στο 34,4% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού.

Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκε στο 4,1% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 4 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με palbociclib στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων ήταν 12,7 μήνες.

Στον Πίνακα 5 αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (N = 872)

| Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος όρος ^α | Όλοι οι Βαθμοί n (%) | Βαθμός 3 | Βαθμός 4 |
|--|--|--|---|
| | | n (%) | n (%) |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις <i>Πολύ συχνές</i> Λοιμώξεις ^β | 477 (54,7) | 39 (4,5) | 6 (0,7) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος <i>Πολύ συχνές</i> Ουδετεροπενία ^γ Λευκοπενία ^δ Αναιμία ^ε Θρομβοπενία ^{στ} <i>Συχνές</i> Εμπύρετη ουδετεροπενία | 703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0) 14 (1,6) | 482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6) 10 (1,1) | 88 (10,1) 5 (0,6) 2 (0,2) 3 (0,3) 1 (0,1) |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές</i> Μειωμένη όρεξη | 138 (15,8) | 7 (0,8) | 0 (0,0) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Συχνές</i> Δυσγευσία | 74 (8,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Οφθαλμικές διαταραχές <i>Συχνές</i> Όραση θαμπή Δακρύρροια αυξημένη Ξηροφθαλμία | 38 (4,4) 50 (5,7) 31 (3,6) | 1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0) | 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου <i>Συχνές</i> Επίσταξη | 73 (8,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Πολύ συχνές</i> Στοματίτιδα ^ς Ναυτία Διάρροια Έμετος | 252 (28,9) 298 (34,2) 214 (24,5) 149 (17,1) | 6 (0,7) 3 (0,3) 9 (1,0) 4 (0,5) | 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) |

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (N = 872)

| Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος όρος ^α | Όλοι οι Βαθμοί n (%) | Βαθμός 3 | Βαθμός 4 |
|---|----------------------------|----------|----------|
| | | n (%) | n (%) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | | |
| <i>Πολύ συχνές</i> | | | |
| Εξάνθημα ^η | 144 (16,5) | 6 (0,7) | 0 (0,0) |
| Αλωπεκία | 226 (25,9) | N/A | N/A |
| <i>Συχνές</i> | | | |
| Ξηροδερμία | 82 (9,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | | |
| <i>Πολύ συχνές</i> | | | |
| Κόπωση | 342 (39,2) | 20 (2,3) | 2 (0,2) |
| Εξασθένηση | 112 (12,8) | 12 (1,4) | 0 (0,0) |
| Πυρεξία | 108 (12,4) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | | |
| <i>Συχνές</i> | | | |
| ALT αυξημένη | 70 (8,0) | 15 (1,7) | 1 (0,1) |
| AST αυξημένη | 75 (8,6) | 22 (2,5) | 0 (0,0) |

ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST= ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, N/n = αριθμός ασθενών.
N/A=δεν εφαρμόζεται

^α Οι προτιμώμενοι όροι (PT, Preferred Terms) αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1.

^β Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις».

^γ Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος.

^δ Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος.

^ε Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος.

^{στ} Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος.

^ζ Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυνία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα.

^η Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Κνησιμώδες εξάνθημα, Ερυθηματώδες εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος.

Πίνακας 5. Εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών (N=872)

| Εργαστηριακές παθολογικές τιμές | Ibrance συν λετροζόλη ή φουλβεστράντη | | | Σκέλη συγκριτικού παράγοντα* | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|------------|------------|------------------------------|------------|------------|
| | Κάθε Βαθμού % | Βαθμού 3 % | Βαθμού 4 % | Κάθε Βαθμού % | Βαθμού 3 % | Βαθμού 4 % |
| WBC μειωμένα | 97,2 | 39,6 | 0,9 | 25,5 | 0,2 | 0,2 |
| Ουδετερόφιλα μειωμένα | 95,5 | 55,9 | 10,4 | 17,2 | 1,1 | 0,6 |
| Αναιμία | 78,6 | 4,8 | Δ/Ι | 40,5 | 2,2 | Δ/Ι |
| Αιμοπετάλια μειωμένα | 62,6 | 1,6 | 0,6 | 12,7 | 0,2 | 0,0 |
| AST αυξημένη | 48,4 | 3,3 | 0,0 | 40,8 | 1,9 | 0,0 |
| ALT αυξημένη | 40,8 | 2,2 | 0,1 | 31,1 | 0,2 | 0,0 |

WBC-λευκά αιμοσφαίρια, AST-ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT-αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, N-αριθμός ασθενών, Δ/Ι-δεν ισχύει.

Σημείωση: Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων βαθμολογούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας της έκδοσης 4.0 των NCI CTCAE.

* λετροζόλη ή φουλβεστράντη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνολικά, ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε σε 703 (80,6%) ασθενείς που έλαβαν IBRANCE ανεξαρτήτως συνδυασμού, με ουδετεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 482 (55,3%) ασθενείς και ουδετεροπενία Βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 88 (10,1%) ασθενείς (βλ. Πίνακα 4).

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-700 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας Βαθμού ≥ 3 στις 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες,

Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη και στο 2,1% των ασθενών που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη.

Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με palbociclib, μπορεί να εμφανιστεί τοξικότητα τόσο γαστρεντερική (π.χ., ναυτία, έμετος) όσο και αιματολογική (π.χ., ουδετεροπενία) και πρέπει να παρασχεθεί γενική υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE33.

Μηχανισμός δράσης

Το palbociclib είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, αναστρέψιμος αναστολέας των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDK) 4 και 6. Η κυκλίνη D1 και οι CDK4/6 ρυθμίζονται από πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το palbociclib μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μέσω της αναστολής της CDK4/6, παρεμποδίζοντας την μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η προσθήκη του palbociclib σε ένα σύνολο κυτταρικών γραμμών καρκίνου του μαστού με ταυτοποιημένο μοριακό προφίλ αποκάλυψε υψηλή δραστηριότητα έναντι των αυλικών (luminal) καρκίνων του μαστού, ειδικά των ER-θετικών καρκίνων του μαστού. Στις κυτταρικές σειρές που εξετάστηκαν, η απώλεια της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb) συσχετίστηκε με απώλεια δραστηριότητας του palbociclib. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα αναφέρονται στην παράγραφο για την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (βλ. παράγραφο 5.1). Μηχανιστικές αναλύσεις έδειξαν ότι ο συνδυασμός του palbociclib με αντιοιστρογονικούς παράγοντες ενίσχυσε την επανενεργοποίηση της πρωτεΐνης Rb μέσω αναστολής της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης Rb που οδήγησε σε μειωμένη σηματοδότηση μέσω E2F και διακοπή της κυτταρικής ανάπτυξης. Μελέτες *in vivo* που

χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο ξενομοσχεύματος (HBCx-34) που προήλθε από ασθενείς με ER-θετικό καρκίνο του μαστού κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός του palbociclib με λετροζόλη ενίσχυσε περαιτέρω την αναστολή της, φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης Rb, της μεταγενέστερης σηματοδότησης και της ανάπτυξης του όγκου με δοσοεξαρτώμενη επίδραση. Διεξάγονται μελέτες σε καρκινικά δείγματα με σκοπό την διερεύνηση της σημασίας της έκφρασης της πρωτεΐνης Rb στην δραστηριότητα του palbociclib

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του palbociclib στο διορθωμένο για την καρδιακή συχνότητα διάστημα QT (QTc) αξιολογήθηκε με τη χρήση αντίστοιχων ως προς το χρόνο δεδομένων που αξιολογούν τη μεταβολή στο ΗΚΓ από την έναρξη με τα αντίστοιχα φαρμακοκινητικά δεδομένα, σε 77 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Το palbociclib δεν παρέτεινε το QTc σε οποιοδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό στη συνιστώμενη δόση των 125 mg ημερησίως (Σχήμα 3/1).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 3 PALOMA-2: Το IBRANCE σε συνδυασμό με λετροζόλη

Η αποτελεσματικότητα του palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη έναντι της λετροζόλης μαζί με εικονικό φάρμακο αξιολογήθηκε σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με ER-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματική θεραπεία στα πλαίσια της προχωρημένης νόσου τους.

Συνολικά 666 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στο σκέλος palbociclib μαζί με λετροζόλη ή το σκέλος εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη και στρωματοποιήθηκαν με βάση τον εντοπισμό της νόσου (σπλαγχνική έναντι μη σπλαγχνικής), το διάστημα χωρίς εκδήλωση της νόσου από το τέλος της (νεο)επικουρικής θεραπείας έως την επανεμφάνιση της νόσου (de novo μεταστατικός έναντι ≤ 12 μήνες έναντι > 12 μήνες), και τον τύπο των προηγούμενων (νεο)επικουρικών αντικαρκινικών θεραπειών (με προηγούμενη ορμονοθεραπεία έναντι χωρίς προηγούμενη ορμονοθεραπεία). Οι ασθενείς με προχωρημένη, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγχνική νόσο, οι οποίοι βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [πλευρική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, το θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοιχία αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του palbociclib μαζί με λετροζόλη και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα 62 χρόνια (εύρος 28-89), το 48,3% των ασθενών είχε λάβει χημειοθεραπεία και το 56,3% είχε λάβει αντιορμονική θεραπεία στο (νεο)επικουρικό πλαίσιο πριν από τη διάγνωσή τους με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, ενώ το 37,2% των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία στο (νεο)επικουρικό πλαίσιο. Η πλειοψηφία των ασθενών (97,4%) είχε μεταστατική νόσο κατά την έναρξη, το 23,6% των ασθενών είχε μόνο οστική νόσο και το 49,2% των ασθενών είχε σπλαγχνική νόσο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ελεύθερη πρόδου νόσου επιβίωση (PFS) αξιολογούμενη σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) έκδοση 1.1, όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την

αντικειμενική ανταπόκριση (OR), την ανταπόκριση κλινικού οφέλους (CBR), την ασφάλεια, και τη μεταβολή στην ποιότητα ζωής (QoL).

Κατά την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων, την 26-Φεβρουαρίου-2016, η μελέτη πέτυχε τον κύριο στόχο της για τη βελτίωση της PFS. Ο παρατηρηθείς λόγος κινδύνου (HR) ήταν 0,576 (95% διάστημα εμπιστοσύνης[CI]: 0,46, 0,72) υπέρ του palbociclib μαζί με λετροζόλη, με τιμή $p < 0,000001$ στη στρωματοποιημένη μονόπλευρη διαδικασία ελέγχου log-rank. Πραγματοποιήθηκε μια επικαιροποιημένη ανάλυση του πρωτεύοντος και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων μετά από 15 μήνες επιπλέον παρακολούθησης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 31-Μαΐου-2017). Παρατηρήθηκαν συνολικά 405 συμβάντα PFS, 245 συμβάντα (55,2%) στο σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη και 160 (72,1%) στο συγκριτικό σκέλος, αντίστοιχα.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ανάλυση της μελέτης PALOMA-2, με βάση την αξιολόγηση από τον ερευνητή καθώς και την ανεξάρτητη αξιολόγηση.

Πίνακας 6. PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) - Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής

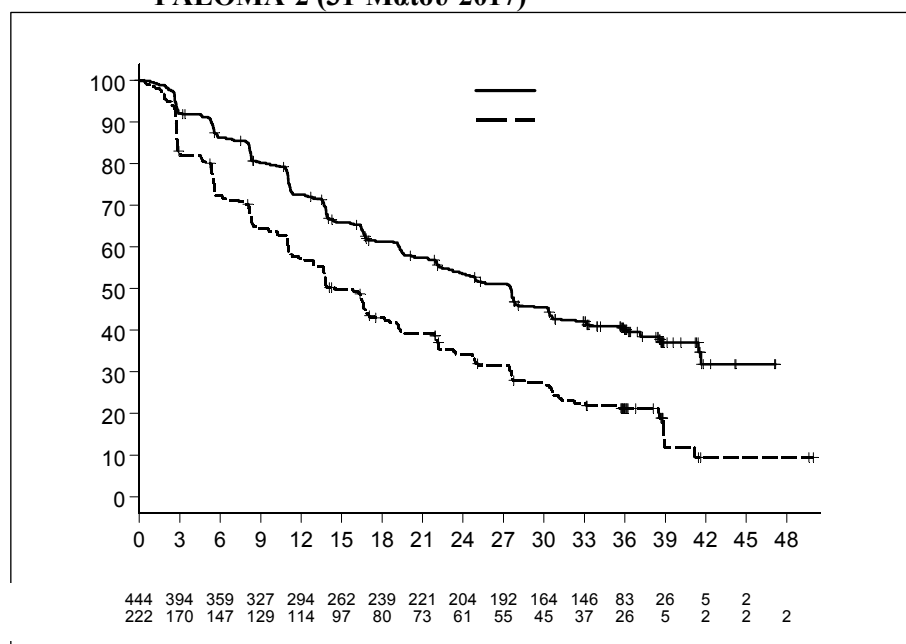
| | Πρωτεύουσα Ανάλυση (Αποκοπή 26 Φεβρουαρίου 2016) | | Επικαιροποιημένη Ανάλυση (Αποκοπή 31 Μαΐου 2017) | |
|--|---|--|---|--|
| | IBRANCE μαζί με Λετροζόλη (N = 444) | Εικονικό φάρμακο μαζί με Λετροζόλη (N = 222) | IBRANCE μαζί με Λετροζόλη (N = 444) | Εικονικό φάρμακο μαζί με Λετροζόλη (N = 222) |
| Ελεύθερη Προόδου Νόσου Επιβίωση με βάση την Αξιολόγηση του Ερευνητή | | | | |
| Αριθμός συμβάντων (%) | 194 (43,7) | 137 (61,7) | 245 (55,2) | 160 (72,1) |
| Διάμεση PFS [μήνες (95% CI)] | 24,8 (22,1, NE) | 14,5 (12,9, 17,1) | 27,6 (22,4, 30,3) | 14,5 (12,3, 17,1) |
| Λόγος κινδύνου [(95% CI) και τιμή-p] | 0,576 (0,463, 0,718), $p < 0,000001$ | | 0,563 (0,461, 0,687), $p < 0,000001$ | |
| Ελεύθερη Προόδου Νόσου Επιβίωση με βάση την Ανεξάρτητη Αξιολόγηση | | | | |
| Αριθμός συμβάντων (%) | 152 (34,2) | 96 (43,2) | 193 (43,5) | 118 (53,2) |
| Διάμεση PFS [μήνες (95% CI)] | 30,5 (27,4, NE) | 19,3 (16,4, 30,6) | 35,7 (27,7, 38,9) | 19,5 (16,6, 26,6) |
| Λόγος κινδύνου (95% CI) και μονόπλευρη τιμή-p | 0,653 (0,505, 0,844), $p = 0,000532$ | | 0,611 (0,485, 0,769), $p = 0,000012$ | |
| OR* [% (95% CI)] | 46,4 (41,7, 51,2) | 38,3 (31,9, 45,0) | 47,5 (42,8, 52,3) | 38,7 (32,3, 45,5) |
| OR* , μετρήσιμη νόσος [% (95% CI)] | 60,7 (55,2, 65,9) | 49,1 (41,4, 56,9) | 62,4 (57,0, 67,6) | 49,7 (42,0, 57,4) |
| CBR* [% (95% CI)] | 85,8 (82,2, 88,9) | 71,2 (64,7, 77,0) | 85,6 (82,0, 88,7) | 71,2 (64,7, 77,0) |

N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί, OR=αντικειμενική ανταπόκριση, CBR=ανταπόκριση κλινικού οφέλους, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση.

* Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS που βασίστηκαν στην επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής, 31 Μαΐου 2017, εμφανίζονται στην Εικόνα 1 παρακάτω.

Εικόνα 1. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (αξιολόγηση του ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – μελέτη PALOMA-2 (31-Μαΐου-2017)



PAL=palbociclib, LET=λετροζόλη, PCB=εικονικό φάρμακο.

Πραγματοποιήθηκε μία σειρά αναλύσεων της PFS σε προκαθορισμένες υποομάδες με βάση προγνωστικούς παράγοντες και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, ώστε να ερευνηθεί η εσωτερική συνέπεια του θεραπευτικού αποτελέσματος. Παρατηρήθηκε μία μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο υπέρ του σκέλους του palbociclib μαζί με λετροζόλη σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στην πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ανάλυση.

Με βάση την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 31-Μαΐου-2017, αυτή η μείωση του κινδύνου συνέχισε να παρατηρείται στις παρακάτω υποομάδες: (1) ασθενείς είτε με σπλαγχνικές μεταστάσεις (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση [mPFS] 19,3 μήνες έναντι 12,3 μηνών), είτε χωρίς σπλαγχνικές μεταστάσεις (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 μήνες έναντι 17,0 μηνών) και (2) ασθενείς είτε μόνο με οστική νόσο (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 μήνες έναντι 11,2 μηνών) είτε χωρίς οστική νόσο μόνο (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 μήνες έναντι 14,5 μηνών). Παρομοίως, παρατηρήθηκε μία μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη σε 512 ασθενείς στους οποίους ο όγκος ήταν θετικός για έκφραση της πρωτεΐνης Rb με ανοσοϊστοχημεία (IHC) (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 μήνες έναντι 13,7 μηνών)]. Για τους 51 ασθενείς αρνητικούς για έκφραση της πρωτεΐνης Rb με IHC, η διαφορά μεταξύ των σκελών θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 μήνες έναντι 18,5 μηνών) για το σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη, αντίστοιχα.

Επιπρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και TTR) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες των ασθενών με ή χωρίς σπλαγχνική νόσο με βάση την επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής 31-Μαΐου-2017 απεικονίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σπλαγγχνική ή μη-σπλαγγχνική νόσο από τη μελέτη PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, ημερομηνία αποκοπής 31-Μαΐου-2017)

| | Σπλαγγχνική Νόσος | | Μη-σπλαγγχνική Νόσος | |
|-------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| | IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=214) | Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=110) | IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=230) | Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=112) |
| OR [% (95% CI)] | 59,8 (52,9, 66,4) | 46,4 (36,8, 56,1) | 36,1 (29,9, 42,7) | 31,3 (22,8, 40,7) |
| TTR, Διάμεσος [μήνες (εύρος)] | 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=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR=αντικειμενική ανταπόκριση με βάση επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Κατά την ανάλυση των επικαιροποιημένων δεδομένων, ο διάμεσος χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ήταν 38,8 μήνες στο σκέλος palbociclib + λετροζόλη και 28,8 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + λετροζόλη, HR 0.73 (95% CI: 0.58, 0.91).

Τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 3 PALOMA-3: Το IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη

Η αποτελεσματικότητα του palbociclib σε συνδυασμό με φουλβεστράντη έναντι της φουλβεστράντης μαζί με εικονικό φάρμακο αξιολογήθηκε σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με HR-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως της εμμηνοπαυσιακής τους κατάστασης, των οποίων η νόσος εξελίχθηκε μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε (νεο)επικουρικό ή μεταστατικό πλαίσιο.

Συνολικά 521 προ/ περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί κατά την διάρκεια ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή κατά την διάρκεια ή εντός 1 μηνός από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε palbociclib μαζί με φουλβεστράντη ή εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη και στρωματοποιήθηκαν με βάση την τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση κατά την εισαγωγή στη μελέτη (προ/περι-έναντι μετεμμηνοπαυσιακών) και την παρουσία σπλαγγχνικών μεταστάσεων. Οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν τον αγωνιστή LHRH γοσερελίνη. Οι ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγγχνική νόσο, οι οποίοι βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [πλευρική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, το θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοίχιση αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα 57 χρόνια (εύρος 29, 88). Σε κάθε σκέλος θεραπείας οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους ήταν Λευκές, είχαν τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, και ήταν μετεμμηνοπαυσιακές. Περίπου το 20% των ασθενών ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία και οι περισσότερες ασθενείς σε κάθε σκέλος θεραπείας είχαν λάβει προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση. Περισσότερες από τις

μισές (62%) είχαν PS κατά ECOG 0, 60% είχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, και 60% είχαν λάβει προηγουμένως περισσότερα από 1 ορμονικά σχήματα θεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή με αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. Υποστηρικτικές αναλύσεις της PFS βασίστηκαν σε Ανεξάρτητη Κεντρική Ακτινολογική Αξιολόγηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τις OR, CBR, OS, την ασφάλεια και το σύνθετο καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την επιδείνωση του πόνου (TTD).

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παράτασης της PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή κατά την ενδιάμεση ανάλυση που διεξήχθη στο 82% των προγραμματισμένων συμβάντων PFS. Τα αποτελέσματα ξεπέρασαν το προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας κατά Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), καταδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική παράταση στην PFS και ένα κλινικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

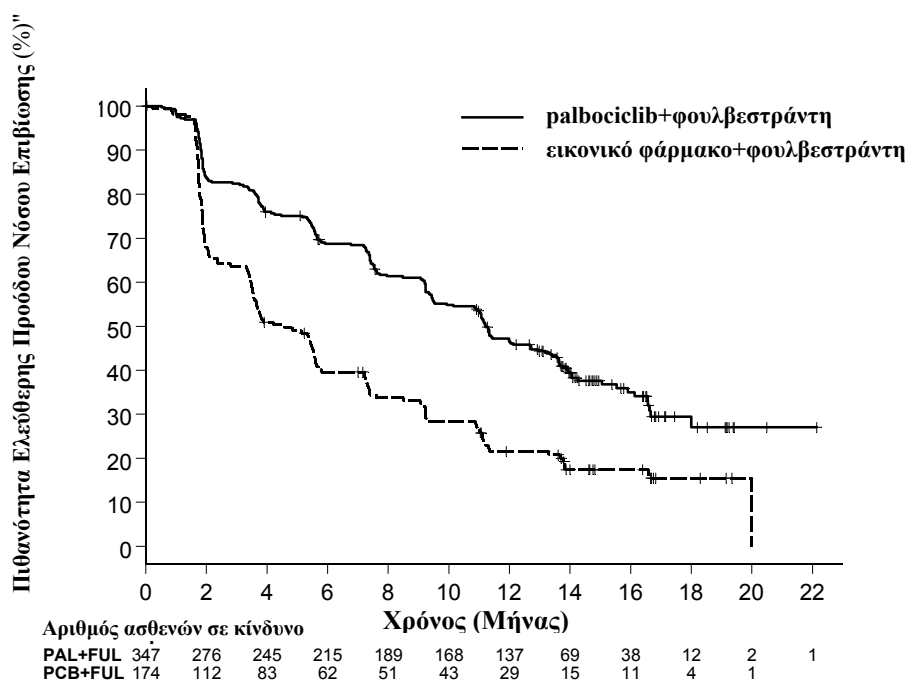
Πιο ώριμα επικαιροποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Δεδομένα αποτελεσματικότητας– Μελέτη PALOMA-3 (Αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

| | Επικαιροποιημένη ανάλυση (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015) | |
|--|---|---|
| | IBRANCE μαζί με φουλβεστράντη (N = 347) | Εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (N = 174) |
| Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) | | |
| Αριθμός συμβάντων (%) | 200 (57,6%) | 133 (76,4%) |
| Διάμεση [μήνες (95% CI)] | 11,2 (9,5, 12,9) | 4,6 (3,5, 5,6) |
| Λόγος κινδύνου (95% CI) και τιμή p | 0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001 | |
| Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας | | |
| OR [% (95% CI)] | 26,2 (21,7, 31,2) | 13,8 (9,0, 19,8) |
| OR (μετρήσιμη νόσος) [% (95% CI)] | 33,7 (28,1, 39,7) | 17,4 (11,5, 24,8) |
| CBR [% (95% CI)] | 68,0 (62,8, 72,9) | 39,7 (32,3, 47,3) |

N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί, OR=αντικειμενική ανταπόκριση, CBR=ανταπόκριση κλινικού οφέλους, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση. Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

Εικόνα 2. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (αξιολόγηση του ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – Μελέτη PALOMA-3



FUL=φουλβεστράντη, PAL=palbociclib, PCB=εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε μείωση στον κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος του palbociclib μαζί με φυλβεστράντη σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη. Αυτό ήταν εμφανές για τις προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]) και για ασθενείς με σπλαγγχικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) και μη-σπλαγγχικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]). Όφελος παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητα από τις γραμμές της προηγούμενης θεραπείας στο μεταστατικό πλαίσιο, είτε 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30, 0,76]), ή ≥ 3 γραμμές (HR 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]).

Επιπρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και TTR) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες των ασθενών με ή χωρίς σπλαγγχική νόσο απεικονίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε σπλαγγχική και μη-σπλαγγχική νόσο από τη μελέτη PALOMA-3 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

| | Σπλαγγχική Νόσος | | Μη-σπλαγγχική Νόσος | |
|-------------------------------|--------------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| | IBRANCE μαζί με φυλβεστράντη (N=206) | Εικονικό φάρμακο μαζί με φυλβεστράντη (N=105) | IBRANCE μαζί με φυλβεστράντη (N=141) | Εικονικό φάρμακο μαζί με φυλβεστράντη (N=69) |
| OR [% , (95% CI)] | 35,0 (28,5, 41,9) | 13,3 (7,5, 21,4) | 13,5 (8,3, 20,2) | 14,5 (7,2, 25,0) |
| TTR, Διάμεσος [μήνες (εύρος)] | 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=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR= αντικειμενική ανταπόκριση με βάση επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής (QLQ)-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) και την ενόχληση του για τον καρκίνο του μαστού (EORTC QLQ-BR23). Συνολικά 335 ασθενείς στο σκέλος του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και 166 ασθενείς στο σκέλος μόνο με φουλβεστράντη συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο κατά την έναρξη και σε μία τουλάχιστον επίσκεψη μετά την έναρξη.

Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση είχε προκαθοριστεί ως ο χρόνος μεταξύ της έναρξης και της πρώτης εμφάνισης αύξησης ≥ 10 βαθμών, από την έναρξη στις βαθμολογίες, των συμπτωμάτων του πόνου. Η προσθήκη του palbociclib στη φουλβεστράντη οδήγησε σε όφελος όσον αφορά στα συμπτώματα, καθυστερώντας σημαντικά το χρόνο μέχρι την επιδείνωση των συμπτωμάτων του πόνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (διάμεση τιμή 8,0 μήνες έναντι 2,8 μηνών. HR = 0,64 [95% CI 0,49, 0,85], $p < 0,001$).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το IBRANCE σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του palbociclib χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, και σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Η μέση C_{max} του palbociclib παρατηρείται γενικά μεταξύ 6 και 12 ωρών μετά την από στόματος χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του palbociclib μετά από μία δόση 125 mg από στόματος είναι 46%. Στο δοσολογικό εύρος από 25 mg έως 225 mg, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) και η C_{max} αυξάνουν γενικά αναλογικά με τη δόση. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε εντός 8 ημερών μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα. Με επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα, το palbociclib συσσωρεύεται με διάμεσο ρυθμό συσσώρευσης 2,4 (εύρος 1,5-4,2).

Επίδραση της τροφής

Η απορρόφηση και η έκθεση στο palbociclib ήταν πολύ χαμηλές σε περίπου 13% του πληθυσμού σε κατάσταση νηστείας. Η πρόσληψη τροφής αύξησε την έκθεση στο palbociclib σε αυτή τη μικρή υποομάδα του πληθυσμού, αλλά δεν μετέβαλλε την έκθεση στο palbociclib στον υπόλοιπο πληθυσμό σε κλινικά σημαντική έκταση. Σε σύγκριση με το palbociclib που χορηγήθηκε μετά από ολονύκτια νηστεία, οι AUC_{inf} και C_{max} του palbociclib αυξήθηκαν κατά 21% και 38% όταν χορηγήθηκε μαζί με τροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, κατά 12% και 27% όταν χορηγήθηκε μαζί με τροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, και κατά 13% και 24% όταν χορηγήθηκε μαζί με τροφή με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά, όταν η τροφή χορηγήθηκε 1 ώρα πριν και 2 ώρες μετά τη χορήγηση του palbociclib. Επιπλέον, η πρόσληψη τροφής μείωσε σημαντικά την ενδοατομική και διατομική μεταβλητότητα της έκθεσης στο palbociclib. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το palbociclib πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η σύνδεση του palbociclib με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν ~85%, χωρίς εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Το μέσο αδέσμευτο κλάσμα (f_u) του palbociclib στο ανθρώπινο πλάσμα *in vivo* αυξήθηκε σταδιακά με την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπήρξε εμφανής τάση στο μέσο f_u του palbociclib στο ανθρώπινο πλάσμα *in vivo* με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. *In vitro*, η επαναπρόσληψη του palbociclib στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα

πραγματοποιήθηκε κυρίως μέσω παθητικής διάχυσης. Το palbociclib δεν αποτελεί υπόστρωμα του OATP1B1 ή του OATP1B3.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι το palbociclib υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό στον άνθρωπο. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης 125 mg [¹⁴C]palbociclib σε ανθρώπους, οι μείζονες κύριες μεταβολικές οδοί για το palbociclib περιλάμβαναν την οξειδωση και τη σουλφούρωση, με την ακυλίωση και τη γλυκουρονιδίωση να συμβάλλουν ως ελάσσονες οδοί. Το palbociclib ήταν η κύρια ουσία που κυκλοφορούσε στο πλάσμα και προερχόταν από το φάρμακο.

Το μεγαλύτερο μέρος του υλικού απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών. Στα κόπρανα, το σύζευγμα του palbociclib με σουλφamikό οξύ ήταν ο κύριος παράγοντας που σχετιζόταν με το φάρμακο, αποτελώντας το 25,8% της χορηγούμενης δόσης. Μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, ηπατικά κυτταροπλασματικά και S9 κλάσματα, και ανασυνδυασμένα ένζυμα σουλφοτρανσφεράσης (SULT) υπέδειξαν ότι κυρίως τα CYP3A και SULT2A1 εμπλέκονται στο μεταβολισμό του palbociclib.

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση από στόματος (CL/F) του palbociclib ήταν 63 l/h, και η μέση ημιπερίοδος ζωής απέκκρισης στο πλάσμα ήταν 28,8 ώρες σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Σε 6 υγιείς άνδρες που χορηγήθηκε από στόματος μία μεμονωμένη δόση [¹⁴C]palbociclib, διάμεσο ποσοστό 92% της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε σε 15 ημέρες. Τα κόπρανα (74% της δόσης) ήταν η κύρια οδός απέκκρισης, ενώ το 17% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Η απέκκριση του αμετάβλητου palbociclib στα κόπρανα και τα ούρα ήταν 2% και 7% της χορηγούμενης δόσης, αντίστοιχα.

In vitro, το palbociclib δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, και 2D6, και δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, 2B6, 2C8, και 3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

In vitro αξιολογήσεις υποδεικνύουν ότι το palbociclib έχει χαμηλό δυναμικό αναστολής των δραστηριοτήτων των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT3, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2, των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, OATP1B3, και της αντλίας εξόδου χολικών αλάτων (BSEP) σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο, και σωματικό βάρος

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 183 ασθενείς με καρκίνο (50 άνδρες και 133 γυναίκες ασθενείς, με ηλικία που κυμαινόταν από 22 έως 89 ετών, και σωματικό βάρος που κυμαινόταν από 38 έως 123 kg), το φύλο δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε palbociclib, και η ηλικία και το σωματικό βάρος δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε palbociclib.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του palbociclib δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με διαφόρους βαθμούς ηπατικής λειτουργίας υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε αδέσμευτο palbociclib (AUC_{inf} αδέσμευτου) μειώθηκε κατά 17% σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) και αυξήθηκε κατά 34% και 77% σε ασθενείς με μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση σε αδέσμευτο palbociclib (C_{max} αδέσμευτου) αυξήθηκε κατά 7%, 38% και 72% στην ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Επιπλέον, βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που

περιλάμβανε 183 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, όπου 40 ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία βάσει της ταξινόμησης του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (National Cancer Institute, NCI) [ολική χολερυθρίνη \leq ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $>$ ULN, ή ολική χολερυθρίνη $>$ 1,0 έως 1,5 \times ULN και οποιαδήποτε τιμή AST], η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) του palbociclib.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με διαφόρους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας υποδεικνύουν ότι η ολική έκθεση σε palbociclib (AUC_{inf}) αυξήθηκε κατά 39%, 42% και 31% στην ήπια ($60 \text{ mL/min} \leq CrCl < 90 \text{ mL/min}$), μέτρια ($30 \text{ mL/min} \leq CrCl < 60 \text{ mL/min}$) και σοβαρή ($CrCl < 30 \text{ mL/min}$) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ($CrCl \geq 90 \text{ mL/min}$) νεφρική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση σε palbociclib (C_{max}) αυξήθηκε κατά 17%, 12% και 15% στην ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που περιέλαβε 183 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, όπου 73 ασθενείς είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 29 ασθενείς είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν καμία επίδραση στη ΦΚ του palbociclib. Η φαρμακοκινητική του palbociclib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση.

Εθνικότητα

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε υγιείς εθελοντές, οι τιμές των AUC_{inf} και C_{max} του palbociclib ήταν 30% και 35% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε Ιάπωνες ασθενείς σε σύγκριση με τις τιμές σε μη Ασιάτες ασθενείς μετά από μία μοναδική δόση από του στόματος. Ωστόσο, αυτό το εύρημα δεν αναπαράχθηκε σταθερά σε επόμενες μελέτες σε Ιάπωνες ή Ασιάτες ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Βάσει μιας ανάλυσης των αθροιστικών δεδομένων φαρμακοκινητικής, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μεταξύ ασιατικών και μη ασιατικών πληθυσμών, δεν θεωρείται απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης με βάση την ασιατική φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια ευρήματα σε όργανα στόχους με πιθανό συσχετισμό για τον άνθρωπο περιλάμβαναν επιδράσεις στο αιμολεμφοποιητικό σύστημα και στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής, σε αρουραίους και σκύλους σε μελέτες διάρκειας έως και 39 εβδομάδων. Οι επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης συσχετίστηκαν με ευρήματα στο πάγκρεας και δευτερογενείς επιδράσεις στους οφθαλμούς, τα δόντια, τους νεφρούς, και το λιπώδη ιστό σε μελέτες διάρκειας ≥ 15 εβδομάδων σε αρουραίους μόνο και οστικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σε αρουραίους μόνο που ακολούθησαν το δοσολογικό σχήμα για 27 εβδομάδες. Αυτές οι συστηματικές τοξικότητες παρατηρήθηκαν γενικά σε κλινικά σχετικές εκθέσεις με βάση την AUC. Επιπρόσθετα, καρδιαγγειακές επιδράσεις (παράταση του QTc, μειωμένη καρδιακή συχνότητα, και αυξημένο διάστημα RR και συστολική αρτηριακή πίεση) διαπιστώθηκαν σε σκύλους που μετρήθηκαν εξ' αποστάσεως σε επίπεδα ≥ 4 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης σε ανθρώπους με βάση τη C_{max} . Η αναστρεψιμότητα των επιδράσεων στην ομοιόσταση της γλυκόζης, το πάγκρεας, τον οφθαλμό, το νεφρό, και τα οστά δεν τεκμηριώθηκε μετά από μία περίοδο 12 εβδομάδων χωρίς χορήγηση φαρμάκου, ενώ παρατηρήθηκε μερική έως πλήρης αναστροφή των επιδράσεων στο αιμολεμφοποιητικό και το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, τα δόντια, και το λιπώδη ιστό.

Καρκινογένεση

Το palbociclib αξιολογήθηκε για καρκινογένεση σε μια μελέτη με διαγονιδιακά ποντίκια, διάρκειας 6 μηνών και σε μια μελέτη με αρουραίους, διάρκειας 2 ετών. Το palbociclib ήταν αρνητικό για καρκινογένεση σε διαγονιδιακά ποντίκια, σε δόσεις έως και 60 mg/kg/ημέρα (επίπεδο που δεν παρατηρούνται επιδράσεις [No Observed Effect Level, NOEL] περίπου 11 πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC). Τα νεοπλασματικά ευρήματα στους αρουραίους που σχετιζόνταν με το palbociclib περιλάμβαναν αυξημένη επίπτωση όγκων μικρογλοιακών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα αρσενικών, σε δόση 30 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρχαν νεοπλασματικά

ευρήματα σε θηλυκούς αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση έως και τα 200 mg/kg/ημέρα. Το NOEL για τις επιδράσεις καρκινογένεσης που σχετίζονται με το palbociclib ήταν 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 2πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) και 200 mg/kg/ημέρα (περίπου 4πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα. Ο συσχετισμός των νεοπλασματικών ευρημάτων στους αρσενικούς αρουραίους με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός.

Γονοτοξικότητα

Το palbociclib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε μία δοκιμή αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και δεν προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Το palbociclib προκάλεσε επαγωγή των μικροπυρήνων μέσω ενός ανευπλοειδογόνου μηχανισμού σε κύτταρα ωθήκης Κινεζικού κρικητού (Chinese Hamster Ovary) *in vitro* και στο μυελό των οστών αρσενικών αρουραίων σε δόσεις ≥ 100 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση των ζώων στο επίπεδο που δεν παρατηρούνται επιδράσεις για την ανευπλοειδία ήταν περίπου 7πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC.

Μείωση της γονιμότητας

Το palbociclib δεν επηρέασε το ζευγάρι ή τη γονιμότητα σε θηλυκούς αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση ελέγχθηκε έως και τα 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 3πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) και δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στους θηλυκούς αναπαραγωγικούς ιστούς σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης έως και 300 mg/kg/ημέρα στον αρουραίο και 3 mg/kg/ημέρα στο σκύλο (περίπου 5πλάσια και 3πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC, αντίστοιχα).

Το palbociclib θεωρείται ότι έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει δυσχέρεια στην αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα σε άνδρες με βάση μη κλινικά δεδομένα σε αρουραίους και σκύλους. Τα ευρήματα που σχετίζονται με το palbociclib στους όρχεις, την επιδιδυμίδα, τον προστάτη, και τη σπερματοδόχο κύστη περιλάμβαναν μειωμένο βάρος οργάνου, ατροφία ή εκφύλιση, υποσπερμία, ενδοσωληνιακά κυτταρικά υπολείμματα, χαμηλή κινητικότητα και πυκνότητα σπέρματος, και μειωμένη έκκριση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και/ή σκύλους σε εκθέσεις ≥ 9 πλάσιες ή υποθεραπευτικές σε σύγκριση με την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC, αντίστοιχα. Στον αρουραίο και το σκύλο παρατηρήθηκε μερική αναστρεψιμότητα των επιδράσεων στα όργανα αναπαραγωγής των αρσενικών μετά από περίοδο χωρίς χορήγηση φαρμάκου διάρκειας 4 και 12 εβδομάδων, αντίστοιχα. Παρά αυτά τα ευρήματα στα όργανα αναπαραγωγής των αρσενικών ζώων, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα σε αρσενικούς αρουραίους σε προεκβαλλόμενα επίπεδα έκθεσης 13 φορές μεγαλύτερα από την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC.

Αναπτυξιακή τοξικότητα

Το palbociclib είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4 και 6, οι οποίες εμπλέκονται και οι δύο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Συνεπώς μπορεί να ενέχει κίνδυνο εμβρυϊκής βλάβης εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το palbociclib ήταν εμβρυοτοξικό σε κυοφορούντα ζώα. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μίας σκελετικής διαφοροποίησης (αυξημένη επίπτωση ενός πλευρού στη θέση του έβδομου αυχενικού σπονδύλου) με ≥ 100 mg/kg/ημέρα. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν μειωμένα σωματικά βάρη εμβρύων σε τοξική για τη μητέρα δόση των 300 mg/kg/ημέρα (3 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC), και αυξημένη επίπτωση σκελετικών διαφοροποιήσεων, περιλαμβανομένων των μικρών φαλαγγών στο πρόσθιο σκέλος, παρατηρήθηκε στην τοξική για τη μητέρα δόση των 20 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (4 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC). Η πραγματική εμβρυϊκή έκθεση και η μεταφορά διαμέσου του πλακούντα δεν έχουν εξεταστεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λακτόζη μονοϋδρική
Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο Τύπου Α
Πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές, άνυδρο
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Υδροξείδιο του αμμωνίου (28% διάλυμα)
Προπυλενογλυκόλη
Σιμεθικόνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PCTFE/PVC/Al ταινία τύπου blister (κυψέλης) που περιέχει 7 σκληρά καψάκια (ένα καψάκιο ανά κοιλότητα). Κάθε κουτί περιέχει 21 σκληρά καψάκια (3 ταινίες τύπου blister ανά συσκευασία) ή 63 σκληρά καψάκια (9 ταινίες τύπου blister ανά συσκευασία).

Φιάλη HDPE με πόμα από PP που περιέχει 21 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Νοεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
GERMANIA

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΚΑΨΑΚΙΑ 75 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg palbociclib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια
63 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1147/001 (21 σκληρά καψάκια)
EU/1/16/1147/007 (63 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΑΨΑΚΙΑ 75 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΚΑΨΑΚΙΑ 75 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg palbociclib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1147/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΚΑΨΑΚΙΑ 100 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg palbociclib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια
63 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1147/003 (21 σκληρά καψάκια)
EU/1/16/1147/008 (63 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΑΨΑΚΙΑ 100 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΚΑΨΑΚΙΑ 100 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg palbociclib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1147/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΚΑΨΑΚΙΑ 125 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 125 mg palbociclib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια
63 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1147/005 (21 σκληρά καψάκια)
EU/1/16/1147/009 (63 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΑΨΑΚΙΑ 125 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΚΑΨΑΚΙΑ 125 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 125 mg palbociclib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

21 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1147/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια
palbociclib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το IBRANCE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το IBRANCE
3. Πώς να πάρετε το IBRANCE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IBRANCE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IBRANCE και ποια είναι η χρήση του

Το IBRANCE είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία palbociclib.

Το palbociclib δρα αποκλείοντας πρωτεΐνες που λέγονται κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες 4 και 6, οι οποίες ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τη διαίρεση των κυττάρων. Ο αποκλεισμός αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και να καθυστερήσει την εξέλιξη του καρκίνου σας.

Το IBRANCE χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με ορισμένους τύπους καρκίνου του μαστού (θετικούς στους ορμονικούς υποδοχείς, αρνητικούς στους υποδοχείς τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), οι οποίοι έχουν επεκταθεί πέραν του αρχικού όγκου και/ή σε άλλα όργανα. Χορηγείται μαζί με αναστολείς της αρωματάσης ή φουλβεστράντη, που χρησιμοποιούνται ως ορμονικές αντικαρκινικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το IBRANCE

Μην πάρετε το IBRANCE:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο palbociclib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Η χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St John's wort) θα πρέπει να αποφεύγεται ενώ παίρνετε το IBRANCE.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το IBRANCE.

Το IBRANCE ενδέχεται να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων σας και να εξασθενήσει το ανοσοποιητικό σύστημά σας. Συνεπώς, μπορεί να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθείτε από λοίμωξη ενώ παίρνετε το IBRANCE.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης, όπως ρίγη ή πυρετό.

Θα υποβάλλεστε σε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε να ελέγχεται εάν το IBRANCE επηρεάζει τα κύτταρα του αίματος σας (λευκοκύτταρα, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια).

Παιδιά και έφηβοι

Το IBRANCE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και IBRANCE

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το IBRANCE ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, τα ακόλουθα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το IBRANCE:

- Λοπιναβίρη, ινδιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη και σακουιναβίρη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον HIV/AIDS.
- Τα αντιβιοτικά κλαριθρομυκίνη και τελθρομυκίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- Βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και ποσακοναζόλη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μύκητες.
- Νεφαζοδόνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όταν χορηγούνται μαζί με το IBRANCE:

- Κινιδίνη που χρησιμοποιείται γενικά για τη θεραπεία των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού.
- Κολχικίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.
- Πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερίνης.
- Σουλφασαλαζίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Αλφαιτανύλη που χρησιμοποιείται για την αναισθησία σε χειρουργικές επεμβάσεις, φαιντανύλη που χρησιμοποιείται πριν από χειρουργικές επεμβάσεις ως αναλγητικό, καθώς και ως αναισθητικό.
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους που χρησιμοποιούνται σε μεταμόσχευση οργάνων για να εμποδίσουν την απόρριψη.
- Διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών.
- Πιμοζίδη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της χρόνιας ψύχωσης.

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του IBRANCE:

- Καρβαμαζεπίνη και φαιντοϊνή, που χρησιμοποιούνται για να σταματήσουν τις επιληπτικές κρίσεις ή παροξυσμούς.
- Ενζαλουταμίδη για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.
- Ριφαμπικίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB).

- Υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιψης και του άγχους.

Το IBRANCE με τροφή και ποτό

Αποφύγετε το φρούτο και το χυμό γκρέιπφρουτ όσο παίρνετε το IBRANCE, καθώς μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του IBRANCE .

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το IBRANCE εάν είστε έγκυος.

Πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το IBRANCE.

Συζητήστε την αντισύλληψη με τον γιατρό σας εάν υπάρχει πιθανότητα εσείς ή η σύντροφός σας να μείνετε έγκυος.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι άνδρες σύντροφοί τους, πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκείς αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού όπως προφυλακτικό και διάφραγμα). Οι μέθοδοι αυτοί πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τις γυναίκες και για τουλάχιστον 14 εβδομάδες για τους άνδρες.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το IBRANCE. Δεν είναι γνωστό εάν το IBRANCE απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Το palbociclib μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα στους άνδρες.

Συνεπώς, οι άνδρες μπορεί να θέλουν να εξετάσουν την περίπτωση της διατήρησης σπέρματος πριν πάρουν το IBRANCE.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η κόπωση είναι πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν αισθάνεστε ασυνήθιστη κόπωση, προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

Το IBRANCE περιέχει λακτόζη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη (βρίσκεται στο γάλα ή στα γαλακτοκομικά προϊόντα). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το IBRANCE

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του IBRANCE είναι 125 mg που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα για 3 εβδομάδες και ακολουθούνται από 1 εβδομάδα χωρίς λήψη του IBRANCE. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσα καψάκια IBRANCE να πάρετε.

Εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε το IBRANCE (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει τη θεραπεία, είτε προσωρινά είτε οριστικά. Η δόση μπορεί να μειωθεί σε μία από τις άλλες διαθέσιμες περιεκτικότητες των 100 mg ή 75 mg.

Πάρτε το IBRANCE μία φορά την ημέρα περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα μαζί με τροφή, κατά προτίμηση ένα γεύμα.

Καταπιείτε το καψάκιο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μη μασάτε ή θρυμματίζετε τα καψάκια. Μην ανοίγετε τα καψάκια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση IBRANCE από την κανονική

Εάν έχετε πάρει υπερβολική ποσότητα IBRANCE, επισκεφθείτε έναν γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Ενδέχεται να χρειαστεί επείγουσα θεραπεία.

Πάρτε μαζί το κουτί και αυτό το φύλλο οδηγιών, ώστε ο γιατρός να γνωρίζει τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το IBRANCE

Εάν ξεχάσετε μία δόση ή κάνετε εμετό, πάρτε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το πρόγραμμα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα καψάκια που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το IBRANCE

Μη σταματήσετε να παίρνετε το IBRANCE, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα: πυρετό, ρίγη, αδυναμία, λαχάνιασμα, αιμορραγία, ή εύκολη δημιουργία μελανιών, τα οποία θα μπορούσαν να είναι σημεία μίας σοβαρής αιματολογικής διαταραχής.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με το IBRANCE μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Λοιμώξεις
- Μείωση των λευκοκυττάρων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων
- Αίσθημα κόπωσης
- Μειωμένη όρεξη
- Φλεγμονή του στόματος και των χειλιών (στοματίτιδα), ναυτία, έμετος, διάρροια
- Εξάνθημα
- Τριχόπτωση
- Αδυναμία
- Πυρετός

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Πυρετός με πτώση του αριθμού των λευκοκυττάρων (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- Θαμπή όραση, αυξημένο δάκρυσμα, ξηρότητα στα μάτια
- Ανωμαλίες στους ηπατικούς αιματολογικούς ελέγχους.

Αλλαγή στη γεύση (δυσγευσία)
Αιμορραγία της μύτης
Ξηρό δέρμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IBRANCE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη ή στην κυψέλη (blister) και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ», «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IBRANCE

- Η δραστική ουσία είναι το palbociclib. Τα σκληρά καψάκια IBRANCE υπάρχουν σε διαφορετικές περιεκτικότητες.
- Σκληρό καψάκιο IBRANCE 75 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg palbociclib.
- Σκληρό καψάκιο IBRANCE 100 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg palbociclib.
- Σκληρό καψάκιο IBRANCE 125 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 125 mg palbociclib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη, καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο Τύπου Α, κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο. Περίβλημα καψακίου: ζελατίνη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171). Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, διοξείδιο του τιτανίου (E171), υδροξείδιο του αμμωνίου (28% διάλυμα), προπυλενογλυκόλη, σιμεθικόνη (βλ. παράγραφο 2 «Το IBRANCE περιέχει λακτόζη»).

Εμφάνιση του IBRANCE και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το IBRANCE 75 mg παρέχεται ως αδιαφανή, σκληρά καψάκια, με ανοικτό πορτοκαλί κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 75» σε λευκό χρώμα) και ανοικτό πορτοκαλί κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα).
- Το IBRANCE 100 mg παρέχεται ως αδιαφανή, σκληρά καψάκια, με ανοικτό πορτοκαλί κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 100» σε λευκό χρώμα) και καστανοκίτρινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα).
- Το IBRANCE 125 mg παρέχεται ως αδιαφανή, σκληρά καψάκια, με καστανοκίτρινο κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 125» σε λευκό χρώμα) και καστανοκίτρινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα).

Τα IBRANCE 75 mg, 100 mg και 125 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλης των 21 ή των 63 σκληρών καψακίων και σε πλαστικές φιάλες των 21 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique / België /Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España
Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska
Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel.:+48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.