

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas
IBRANCE 100 mg cápsulas
IBRANCE 125 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IBRANCE 75 mg cápsulas

Cada cápsula contém 75 mg de palbociclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 56 mg de lactose (mono-hidratada).

IBRANCE 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de palbociclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 74 mg de lactose (mono-hidratada).

IBRANCE 125 mg cápsulas

Cada cápsula contém 125 mg de palbociclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 93 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

IBRANCE 75 mg cápsulas

Cápsula opaca com o corpo cor de laranja claro (com “PBC 75” impresso a branco) e a cabeça cor de laranja claro (com “Pfizer” impresso a branco). O comprimento da cápsula é de $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg cápsulas

Cápsula opaca com o corpo cor de laranja claro (com “PBC 100” impresso a branco) e a cabeça cor de caramelo (com “Pfizer” impresso a branco). O comprimento da cápsula é de $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg cápsulas

Cápsula opaca com o corpo cor de caramelo (com “PBC 125” impresso a branco) e a cabeça cor de caramelo (com “Pfizer” impresso a branco). O comprimento da cápsula é de $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IBRANCE está indicado no tratamento de cancro da mama positivo para recetores hormonais (HR) e negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) localmente avançado e ou metastático:

- em associação com um inibidor da aromatase
- em associação com fulvestrant em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior (ver secção 5.1).

Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser associada a um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com IBRANCE deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

A dose recomendada é de 125 mg de palbociclib uma vez por dia durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento (Plano 3/1) para perfazer um ciclo completo de 28 dias. O tratamento com IBRANCE deve prosseguir enquanto a doente estiver a obter benefício clínico da terapêutica ou até à ocorrência de toxicidade inaceitável.

Quando coadministrado com palbociclib, a dose recomendada de letrozol é de 2,5 mg uma vez por dia por via oral administrada continuamente durante o ciclo de 28 dias. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do letrozol.

Quando coadministrado com palbociclib, a dose recomendada de fulvestrant é de 500 mg administrada por via intramuscular nos Dias 1, 15, 29 e uma vez por mês daí em diante. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do fulvestrant.

Antes do início do tratamento em associação de palbociclib ao fulvestrant e durante a sua duração, as mulheres pré-/peri-menopáusicas devem ser tratadas com agonistas da LHRH, de acordo com a prática clínica local.

As doentes devem ser encorajadas a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora todos os dias. Se a doente vomitar ou se esquecer uma dose, não deve tomar uma dose adicional nesse mesmo dia. A próxima dose prescrita deve ser tomada à hora habitual.

Ajustes posológicos

A modificação da dose de IBRANCE é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individual de cada doente.

O controlo de algumas reações adversas pode exigir interrupções/atrasos da dose temporários e/ou reduções da dose ou a sua descontinuação permanente, conforme os planos de redução da dose fornecidos nas Tabelas 1, 2 e 3 (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 1. Modificações de dose recomendadas para IBRANCE devido a reações adversas

Nível de dose	Dose
Dose recomendada	125 mg/dia
Primeira redução de dose	100 mg/dia
Segunda redução de dose	75 mg/dia*

*Se for necessária uma redução de dose adicional inferior a 75 mg/dia, interromper o tratamento.

O hemograma completo deve ser monitorizado antes do início da terapêutica com IBRANCE e no início de cada ciclo, bem como no Dia 14 dos primeiros 2 ciclos e conforme indicado clinicamente.

Para receber palbociclib recomenda-se uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 1000/\text{mm}^3$ e uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\text{mm}^3$

Tabela 2. Modificação e gestão da dose de IBRANCE – Toxicidades hematológicas

Grau CTCAE	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico.
Grau 3 ^a	<p><u>Dia 1 do ciclo:</u> Suspende IBRANCE, repetir a monitorização do hemograma completo dentro de 1 semana. Após ter recuperado para Grau ≤ 2, iniciar o próximo ciclo com a <i>mesma dose</i>.</p> <p><u>Dia 14 dos primeiros 2 ciclos:</u> Prosseguir com IBRANCE com a dose atual para completar o ciclo. Repetir o hemograma no Dia 21.</p> <p>Ponderar uma redução de dose em casos de recuperação prolongada (>1 semana) da neutropenia de Grau 3 ou neutropenia de Grau 3 recorrente em ciclos posteriores.</p>
CAN de Grau 3 ^b (<1000 a 500/ mm^3) + Febre $\geq 38,5\text{ }^\circ\text{C}$ e/ou infeção.	Suspende IBRANCE até recuperação para Grau ≤ 2 . Retomar com a dose inferior seguinte.
Grau 4 ^a	Suspende IBRANCE até recuperação para Grau ≤ 2 . Retomar com a dose inferior seguinte.

Classificação segundo os critérios CTCAE 4.0.

CAN=contagem absoluta de neutrófilos; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos); LNI=limite normal inferior

^a A tabela aplica-se a todas as reações adversas hematológicas, exceto linfopenia (a não ser se associada a eventos clínicos, por ex., infeções oportunistas).

^b CAN: Grau 1: CAN < LNI - 1500/ mm^3 ; Grau 2: CAN 1000 - <1500/ mm^3 ; Grau 3: CAN 500 - <1000/ mm^3 ; Grau 4: CAN <500/ mm^3 .

Tabela 3. Modificação e gestão da dose de IBRANCE – Toxicidades não hematológicas

Grau CTCAE	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico.
Toxicidade não hematológica de Grau ≥ 3 (se persistente apesar de tratamento médico)	<p>Suspende até os sintomas se resolverem para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grau ≤ 1; • Grau ≤ 2 (se não for considerado um risco em termos de segurança para a doente) <p>Retomar com a próxima dose inferior.</p>

Classificação segundo os critérios CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events. (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos);

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico de IBRANCE em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Afeção hepática

Não é necessário ajuste posológico de IBRANCE em doentes com afeção hepática ligeira (bilirrubina total $\leq 1 \times$ limite normal superior [LNS] e aspartato aminotransferase [AST] $> 1 \times$ LNS ou bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LNS e qualquer valor de AST). Os dados disponíveis são insuficientes relativamente a doentes com afeção hepática moderada ou grave (bilirrubina total $> 1,5 \times$ LNS e qualquer valor de

AST) para que se possa fornecer qualquer recomendação sobre ajuste posológico. Apenas administrar IBRANCE a doentes com afeção hepática moderada e grave só após ter tido em consideração os potenciais riscos e benefícios e com monitorização apertada dos sinais de toxicidade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de IBRANCE em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CrCl] ≥ 30 ml/min). Os dados disponíveis são insuficientes relativamente a doente com compromisso renal grave (CrCl < 30 ml/min) ou doentes que requerem hemodiálise para que se possa fornecer qualquer recomendação sobre ajuste posológico. Apenas administrar IBRANCE a doentes com compromisso renal grave só após se ter tido em consideração os potenciais riscos e benefícios e com monitorização apertada dos sinais de toxicidade (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de IBRANCE em crianças e adolescentes com ≤ 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

IBRANCE é administrado por via oral. Deve ser tomado com alimentos, de preferência com uma refeição para garantir uma exposição consistente ao palbociclib (ver secção 5.2). Palbociclib não deve ser tomado com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5).

IBRANCE cápsulas deve ser tomado inteiro (não deve ser mastigado, esmagado ou aberto antes de engolir). Nenhuma cápsula deve ser ingerida se estiver partida, rachada ou apresentar qualquer outro compromisso da sua integridade.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização de preparações contendo hipericão (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres pré-/peri-menopáusicas

É obrigatória a ablação ovárica ou supressão ovárica com um agonista da LHRH quando se administra palbociclib em associação com um inibidor da aromatase a mulheres pré-/peri-menopáusicas, devido ao mecanismo de acção do inibidor da aromatase. A associação de palbociclib com fulvestrant em mulheres pré-/peri-menopáusicas apenas foi estudada em combinação com agonista da LHRH.

Crise visceral

A eficácia e segurança do palbociclib não foram estudadas em doentes com crise visceral (ver secção 5.1).

Alterações hematológicas

Recomenda-se a interrupção de dose, redução de dose ou o atraso do início de ciclos de tratamento em doentes que desenvolvam neutropenia de Grau 3 ou 4 (ver secções 4.2 e 4.8).

Infeções

Dado que IBRANCE tem propriedades mielossupressoras, pode predispor as doentes para a ocorrência de infeções.

Foi comunicada uma taxa superior de infeções em doentes tratadas com IBRANCE nos estudos clínicos aleatorizados comparativamente às doentes tratadas no respetivo braço comparador. Ocorreram infeções de Grau 3 e Grau 4 em, respetivamente, 4,5% e 0,7% das doentes tratadas com IBRANCE em qualquer associação (ver secção 4.8).

As doentes devem ser monitorizadas quanto a sinais e sintomas de infeção e tratadas conforme for clinicamente apropriado (ver secções 4.2).

Os médicos devem instruir as doentes para comunicarem de imediato quaisquer episódios de febre.

Afeção hepática

Na ausência de dados, palbociclib deve ser administrado com precaução a doentes com afeção hepática moderada e grave (ver secções 4.2 e 5.2)

Compromisso renal

Na ausência de dados, palbociclib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 5.2)

Tratamento concomitante com inibidores ou indutores da CYP3A4

Os inibidores potentes da CYP3A4 podem levar a toxicidade acrescida (ver secção 4.5). Evitar a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A durante o tratamento com palbociclib. A coadministração apenas deve ser considerada após avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos. Se a coadministração com um inibidor potente da CYP3A for inevitável a associação com um inibidor potente da CYP3A4, reduzir a dose de IBRANCE para 75 mg uma vez por dia. Quando o inibidor potente for interrompido, aumentar a dose de IBRANCE (após 3-5 semividas do inibidor) até à dose utilizada antes do início do inibidor potente da CYP3A (ver secção 4.5).

A coadministração de indutores da CYP3A pode causar um decréscimo da exposição ao palbociclib, e consequentemente, levar a um risco de perda de eficácia. Por conseguinte, a utilização concomitante de palbociclib com indutores fortes da CYP3A4 deve ser evitada. Não é necessário ajuste posológico para a coadministração de palbociclib com indutores moderados da CYP3A (ver secção 4.5).

Mulheres com potencial para engravidar ou seus parceiros

As mulheres com potencial para engravidar ou os parceiros de mulheres com potencial para engravidar têm de usar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com IBRANCE (ver secção 4.6).

Lactose

Este medicamento contém lactose. As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou mal-absorção de glicose-galactose não deverão tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Palbociclib é metabolizado principalmente pela CYP3A e pela SULT2A1, uma enzima da família das sulfotransferases (SULT). *In vivo*, palbociclib é um inibidor fraco e dependente do tempo da CYP3A.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de palbociclib

Efeito dos inibidores da CYP3A

A coadministração de doses múltiplas de 200 mg de itraconazol com uma dose única de 125 mg de palbociclib aumentou a exposição total ao palbociclib (AUC_{inf}) e o pico da concentração (C_{max}) em aproximadamente 87% e 34%, respetivamente, em relação a uma dose única de 125 mg de palbociclib administrada isoladamente.

A utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A incluindo, entre outros: claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol e toranja ou sumo de toranja, deve ser evitada (ver secções 4.2 e 4.4).

Não é necessário ajuste posológico para inibidores fracos e moderados da CYP3A.

Efeito dos indutores da CYP3A

A coadministração de doses múltiplas de 600 mg de rifampicina com uma dose única de 125 mg de palbociclib diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} do palbociclib em 85% e 70%, respetivamente, em relação a uma dose única de 125 mg de palbociclib administrada isoladamente.

A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A incluindo, entre outros: carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina e hipericão deve ser evitada (ver secções 4.3 e 4.4).

A coadministração de doses múltiplas de 400 mg de modafinil, um indutor moderado da CYP3A, com uma dose única de 125 mg de IBRANCE diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} do palbociclib em 32% e 11%, respetivamente, em relação a uma dose única de 125 mg de IBRANCE administrada isoladamente. Não é necessário ajuste posológico para indutores moderados da CYP3A (ver secção 4.4).

Efeito dos agentes redutores de ácido

Com alimentação (ingestão de uma refeição moderadamente rica em gorduras), a coadministração de doses múltiplas do inibidor da bomba de prótons (IBP) rabeprazol com uma dose única de 125 mg de palbociclib diminuiu a C_{max} do palbociclib em 41%, mas teve um impacto limitado na AUC_{inf} (diminuição de 13%) comparado com uma dose única de 125 mg de palbociclib administrada isoladamente.

Em jejum, a coadministração de doses múltiplas do inibidor da bomba de prótons (IBP) rabeprazol com uma dose única de 125 mg de palbociclib diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} do palbociclib em 62% e 80%, respetivamente. Por conseguinte, IBRANCE deve ser tomado com alimentos, de preferência com uma refeição (ver secções 4.2 e 5.2).

Tendo em conta o efeito reduzido no pH gástrico dos antagonistas dos recetores H2 e dos antiácidos locais comparado com o dos IBP, não é de esperar um efeito clinicamente relevante dos antagonistas dos recetores H2 ou dos antiácidos locais na exposição ao palbociclib quando palbociclib é ingerido com alimentos.

Efeitos do palbociclib na farmacocinética de outros medicamentos

Palbociclib é um inibidor fraco e dependente do tempo da CYP3A após uma dose diária de 125 mg no estado estacionário. A coadministração de doses múltiplas de palbociclib com midazolam aumentou os valores da AUC_{inf} e da C_{max} do midazolam em 61% e 37%, respetivamente, comparado com a administração de midazolam isoladamente.

A dose de substratos sensíveis da CYP3A com um índice terapêutico estreito (por ex., alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimizida, quinidina, sirolimus e tacrolimus) poderá ter de ser reduzida quando coadministrada com IBRANCE, pois IBRANCE pode aumentar a sua exposição.

Interações medicamentosas entre palbociclib e letrozol

Dados da parte de avaliação de interações medicamentosas de um estudo clínico com doentes com cancro da mama demonstraram a ausência de interações medicamentosas entre palbociclib e letrozol quando os dois medicamentos foram coadministrados.

Efeito do tamoxifeno na exposição ao palbociclib

Dados de um estudo de interações medicamentosas com participantes saudáveis do sexo masculino indicou que as exposições ao palbociclib eram comparáveis quando uma dose única de palbociclib foi

coadministrada com doses múltiplas de tamoxifeno e quando palbociclib foi administrado isoladamente.

Interações medicamentosas entre palbociclib e fulvestrant

Dados de um estudo clínico com doentes com cancro da mama demonstraram a ausência de interações medicamentosas clinicamente relevantes entre palbociclib e fulvestrant quando os dois medicamentos foram coadministrados.

Interações medicamentosas entre palbociclib e contraceptivos orais

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas entre palbociclib e contraceptivos orais (ver secção 4.6).

Estudos *in vitro* com transportadores

Baseado em dados *in vitro*, é de esperar que palbociclib iniba o transporte mediado pela glicoproteína P (P-gp) intestinal e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Por conseguinte, a administração de palbociclib com medicamentos que são substratos da P-gp (por ex., digoxina, dabigatran, colquicina, pravastatina) ou da BCRP (por ex., rosuvastatina, sulfassalazina) poderá aumentar o seu efeito terapêutico e as reações adversas.

Baseado em dados *in vitro*, palbociclib poderá inibir a captação do transportador de cationes orgânicos (OCT1) e assim aumentar a exposição dos medicamentos que são substratos deste transportador (por ex., metformina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção

As mulheres em idade fértil que estejam a receber este medicamento, ou os seus parceiros, devem utilizar métodos contraceptivos adequados (por ex., contraceção de dupla barreira) durante a terapêutica e durante, pelo menos, 3 ou 14 semanas após a conclusão da terapêutica para mulheres e homens, respetivamente (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de palbociclib em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). IBRANCE não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não usem contraceção.

Amamentação

Não foram realizados estudos em seres humanos ou em animais para avaliar o efeito de palbociclib na produção de leite, a sua presença no leite ou os seus efeitos em crianças amamentadas. Desconhece-se se palbociclib é excretado no leite humano. As doentes a receber palbociclib não devem amamentar.

Fertilidade

Em estudos de reprodução não clínicos, não se observaram efeitos no ciclo estrico (ratos fêmea) ou no acasalamento e fertilidade de ratos (macho ou fêmea). Contudo, não foram obtidos dados clínicos sobre fertilidade em seres humanos. Baseado nos resultados nos órgãos reprodutores masculinos (degeneração dos túbulos seminíferos nos testículos, hipospermia epididimária, densidade e motilidade espermáticas baixas e diminuição da secreção da próstata) em estudos sobre segurança não clínicos, a fertilidade masculina poderá ficar comprometida com o tratamento com palbociclib (ver secção 5.3). Assim, os homens poderão ponderar a preservação de esperma antes do início da terapêutica com IBRANCE.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de IBRANCE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Contudo, palbociclib poder causar fadiga e as doentes devem proceder com cautela ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de IBRANCE baseia-se em dados agrupados de 872 doentes que receberam palbociclib em associação com terapêutica endócrina (N=527 em associação com letrozol e N=345 em associação com fulvestrant) em estudos clínicos aleatorizados com doentes com cancro da mama HR-positivo, HER2-negativo avançado ou metastático.

As reações adversas medicamentosas mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau notificadas em doentes a receber palbociclib em estudos clínicos aleatorizados foram neutropenia, infeções, leucopenia, fadiga, náuseas, estomatite, anemia, alopecia e diarreia. As reações adversas medicamentosas mais frequentes ($\geq 2\%$) de Grau ≥ 3 com palbociclib foram neutropenia, leucopenia, anemia, fadiga e infeções.

Ocorreram reduções de dose ou modificações de dose devido a qualquer reação adversa em 34,4% das doentes a receber IBRANCE em estudos clínicos aleatorizados, independentemente da associação.

Ocorreu interrupção permanente devido a qualquer reação adversa em 4,1% das doentes a receber IBRANCE em estudos clínicos aleatorizados, independentemente da associação.

Lista tabelada das reações adversas medicamentosas

A Tabela 4 apresenta as reações adversas medicamentosas do conjunto de dados agrupados de 3 estudos aleatorizados.

As reações adversas estão listadas por classe de sistemas de órgãos e por categoria da frequência. As categorias de frequência definem-se como sendo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabela 4. Reações adversas medicamentosas baseadas num conjunto de dados agrupados de 3 estudos aleatorizados (N=872)

Classe de sistemas de órgãos Frequência Termo preferido^a	Todos os graus n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)
Infeções e infestações <i>Muito frequentes</i> Infeções ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Doenças do sangue e do sistema linfático <i>Muito frequentes</i> Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^c Trombocitopenia ^f <i>Frequentes</i> Neutropenia febril	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)
Doenças do metabolismo e da nutrição <i>Muito frequentes</i> Apetite diminuído	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Doenças do sistema nervoso <i>Frequentes</i> Disgeusia	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Afeções oculares <i>Frequentes</i> Visão turva Aumento da secreção lacrimal Olho seco	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)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino <i>Frequentes</i> Epistaxe	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doenças gastrointestinais <i>Muito frequentes</i> Estomatite ^e Náuseas Diarreia Vômitos	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)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos <i>Muito frequentes</i> Erupção cutânea ^h Alopecia <i>Frequentes</i> Xerose cutânea	144 (16,5) 226 (25,9) 82 (9,4)	6 (0,7) N/D 0 (0,0)	0 (0,0) N/D 0 (0,0)
Perturbações gerais e alterações no local de administração <i>Muito frequentes</i> Fadiga <i>Frequentes</i> Astenia Pirexia	342 (39,2) 112 (12,8) 108 (12,4)	20 (2,3) 12 (1,4) 1 (0,1)	2 (0,2) 0 (0,0) 0 (0,0)

Tabela 4. Reações adversas medicamentosas baseadas num conjunto de dados agrupados de 3 estudos aleatorizados (N=872)

Classe de sistemas de órgãos Frequência Termo preferido ^a	Todos os graus n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)
Exames complementares de diagnóstico <i>Frequentes</i>			
ALT ¹ aumentada	70 (8,0%)	15 (1,7)	1 (0,1%)
AST ² aumentada	75 (8,6%)	22 (2,5)	0 (0,0%)

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; N/n=número de doentes.; N/A = não aplicável.

^a Os Termos Preferidos (TP) estão listados de acordo com o MedDRA 17.1.

^b Infecções inclui todos os TP que fazem parte da Classe de Sistemas de Órgãos "Infeções e infestações".

^c Neutropenia inclui os seguintes TP: neutropenia, número de neutrófilos diminuído.

^d Leucopenia inclui os seguintes TP: leucopenia, número de leucócitos diminuído.

^e Anemia inclui os seguintes TP: anemia, concentração de hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído.

^f Trombocitopenia inclui os seguintes TP: trombocitopenia, número de plaquetas diminuído

^g Estomatite inclui os seguintes TP: estomatite aftosa, queilite, glossite, glossodinia, ulceração da boca, inflamação das mucosas, dor na boca, mal-estar orofaríngeo, dor orofaríngea, estomatite.

^h Erupção cutânea inclui os seguintes TP: erupção cutânea, erupção maculopapulosa, erupção pruriginosa, erupção eritematosa, erupção papulosa, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea tóxica.

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

No geral, foi comunicada neutropenia de qualquer grau em 703 (80,6%) doentes a receber IBRANCE, independentemente da associação, com casos de neutropenia de Grau 3 em 482 (55,3%) doentes e neutropenia de Grau 4 em 88 (10,1%) doentes (ver Tabela 4).

A mediana do tempo até à ocorrência do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (13-317 dias) e a mediana da duração de neutropenia de Grau ≥ 3 foi de 7 dias ao longo dos 3 estudos clínicos aleatorizados.

Foi comunicada neutropenia febril em 0,9% das doentes a receber palbociclib em associação com fulvestrant e em 2,1% das doentes a receber palbociclib em associação com letrozol.

Foi comunicada neutropenia febril em cerca de 2% das doentes expostas a IBRANCE no programa clínico global.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

No caso de sobredosagem de palbociclib, pode ocorrer toxicidade gastrointestinal (por ex., náuseas, vômitos) e hematológica (por ex., neutropenia) e devem ser providenciados cuidados de suporte gerais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosinacinasas, código ATC: L01XE33.

Mecanismo de ação

Palbociclib é um inibidor reversível, altamente seletivo das cinases dependentes da ciclina (CDK) 4 e 6. A ciclina D1 e as CDK4/6 estão a jusante de múltiplas vias de sinalização que levam à proliferação celular.

Efeitos farmacodinâmicos

Através da inibição das CDK4/6, o palbociclib reduz a proliferação celular bloqueando a progressão da célula da fase G1 para a fase S do ciclo celular. Os testes de palbociclib num painel de linhas celulares de cancro da mama com perfil molecular caracterizado revelaram uma elevada eficácia contra cancros da mama luminais, particularmente contra cancros da mama ER-positivo. Nos modelos pré-clínicos testados, a perda de retinoblastoma (Rb) foi associada a uma menor sensibilidade ao palbociclib. Os dados clínicos disponíveis estão notificados na secção dos ensaios clínicos (ver secção 5.1). Análises mecanicistas revelaram que a associação de palbociclib com agentes antiestrogénio aumentava a reativação de Rb através da inibição da fosforilação da proteína do Rb, resultando numa sinalização E2F reduzida e na paragem do crescimento. A paragem do crescimento intensificada de linhas celulares de cancro da mama ER-positivo tratadas com palbociclib e agentes antiestrogénio é acompanhada por um aumento da senescência celular, resultando numa paragem sustentada do ciclo celular após remoção do medicamento e num aumento do tamanho celular associado a um fenótipo senescente. Estudos *in vivo* utilizando um modelo de xenotransplantes de cancro da mama ER-positivo derivado de doentes (HBCx-34) demonstraram que a associação de palbociclib e letrozol aumentava mais a inibição da fosforilação do Rb, da sinalização a jusante e do crescimento tumoral dependente da dose. Isto apoia a contribuição da paragem do crescimento associada a senescência como um mecanismo associado à eficácia antitumoral da associação palbociclib/antagonista dos ER em modelos de cancro da mama ER-positivo.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito do palbociclib no intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) foi avaliado através da alteração em ECG seriados em relação ao momento basal e dos dados de farmacocinética em 77 doentes com cancro da mama. O limite superior do IC de 95% unilateral para o aumento desde o momento basal no QTc em todos os pontos temporais para concentrações do estado estacionário à dose recomendada de 125 mg (Plano 3/1) foi inferior a 8 mseg. Assim, no regime posológico recomendado, não foram observados efeitos relevantes do palbociclib no intervalo QT.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo de Fase 3 aleatorizado PALOMA-2:IBRANCE em associação com letrozol

A eficácia de palbociclib em associação com letrozol *versus* letrozol mais placebo foi avaliada num estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos realizado com mulheres com cancro da mama ER positivo, HER2 negativo localmente avançado não passível de ressecção ou radioterapia com intenção curativa ou metastático, que não tinham recebido tratamento sistémico anterior para a sua doença avançada.

Um total de 666 mulheres pós-menopáusicas foram aleatorizadas segundo um rácio 2:1 para o braço de palbociclib mais letrozol ou o braço de placebo mais letrozol e foram estratificadas por local da doença (visceral *versus* não visceral), intervalo livre de doença desde o fim do tratamento (neo)-adjuvante até à recidiva da doença (metastática “de novo” *versus* ≤ 12 meses *versus* > 12 meses) e pelo

tipo de terapêuticas anticancerígenas (neo)-adjuvantes anteriores (terapêutica hormonal anterior *versus* ausência de terapêutica hormonal anterior). As doentes com sintomatologia avançada, proliferação visceral, que estavam em risco de ter complicações potencialmente fatais num curto espaço de tempo (incluindo doentes com enormes derrames não controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfagite pulmonar e acima de 50 % de envolvimento do fígado), não foram elegíveis para participação no estudo.

As doentes continuaram a receber o tratamento atribuído até progressão objetiva da doença, deterioração sintomática, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do consentimento, o que ocorresse primeiro. Não era permitido mudar de braço de tratamento.

As doentes estavam bem emparelhadas quanto a dados demográficos e características do prognóstico na momento basal entre o braço de palbociclib mais letrozol e o braço de placebo mais letrozol. A mediana da idade das doentes incluídas neste estudo era de 62 anos (intervalo 28-89), 48,3% das doentes tinham recebido quimioterapia, 56,3% tinham recebido terapêutica anti-hormonal no contexto (neo) adjuvante antes do seu diagnóstico de cancro da mama avançado, ao passo que 37,2% das doentes não tinham recebido qualquer tratamento sistémico anterior no contexto (neo) adjuvante. A maioria das doentes (97,4%) tinha doença metastática no momento basal, 23,6% das doentes tinham doença apenas nos ossos e 49,2% das doentes tinham doença visceral.

O parâmetro de avaliação principal deste estudo era a sobrevivência livre de progressão (*progression free survival – PFS*) avaliada segundo os *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* v1.1., conforme avaliado pelo investigador. Os parâmetros de avaliação secundários da eficácia incluíam a resposta objetiva (*objective response – OR*), a resposta do benefício clínico (*clinical benefit response – CBR*), a segurança e a alteração na qualidade de vida (*quality of life – QoL*).

O estudo alcançou o seu objetivo principal de melhoria da PFS. A razão de riscos (RR) observada foi de 0,576 (Intervalo de confiança [IC] 95%: 0,46-0,72) em favor de palbociclib mais letrozol, com um valor de $p < 0,000001$ unilateral no teste *log-rank* estratificado. A mediana da PFS para as doentes do braço de palbociclib mais letrozol foi de 24,8 meses (IC 95%: 22,1-NE) e de 14,5 meses (IC 95%: 12,9; 17,1) para as doentes do braço de placebo mais letrozol.

Os dados da eficácia do estudo PALOMA-2 estão resumidos na Tabela 5 e a curva de Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 1.

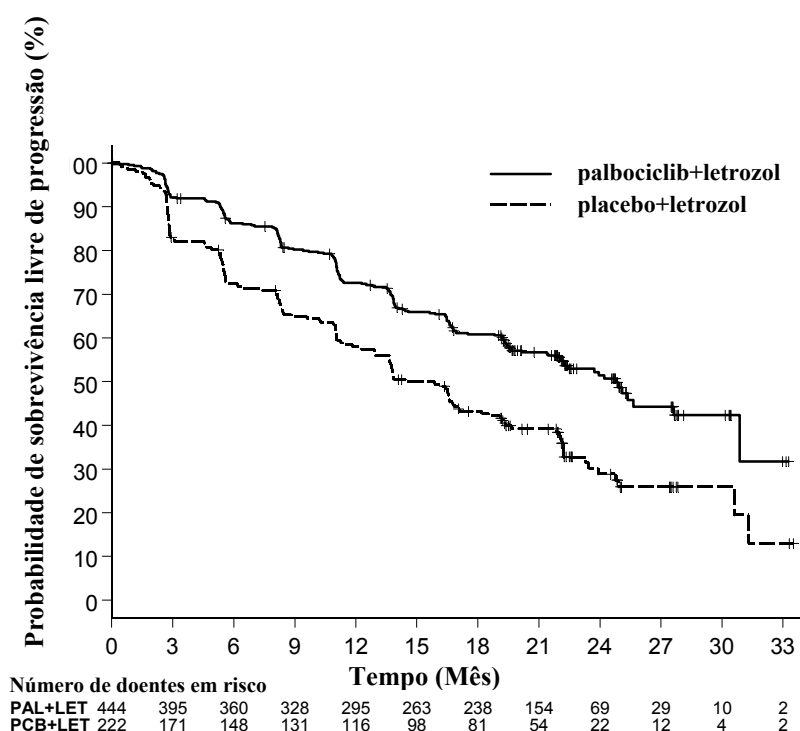
Tabela 5. Resultados da eficácia do estudo PALOMA-2 (população de intenção de tratar)

	IBRANCE mais letrozol (N=444)	Placebo mais letrozol (N=222)
Sobrevivência livre de progressão		
Avaliação do investigador, Mediana PFS [meses (95% IC)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)
Razão de riscos (95% CI) valor de p unliateral	0,576 (0,46; 0,72), $p < 0,000001$	
Revisão radiográfica independente, [meses (95% IC)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)
Razão de riscos (95% CI) valor de p unliateral	0,653 (0,505; 0,84), $p = 0,000532$	
Parâmetro de avaliação secundário* (Avaliação do investigador)		
OR [% (95% IC)]	42,1 (37,5; 46,9)	34,7 (28,4; 41,3)
OR (doença mensurável) [% (95% IC)]	55,3 (49,9; 60,7)	44,4 (36,9; 52,2)
DOR (doença mensurável) [meses (95% IC)]	22,5 (19,8; 28,0)	16,8 (15,4; 28,5)
CBR [% (95% IC)]	84,9 (81,2; 88,1)	70,3 (63,8; 76,2)

*Parâmetros de avaliação baseados em respostas confirmadas.

N = número de doentes; IC = intervalo de confiança; NE = não estimado; OR = resposta objetiva; CBR = resposta do benefício clínico; DOR = duração da resposta.

Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (avaliação pelo investigador, população de intenção de tratar) – estudo PALOMA-2



PAL=palbociclib; LET=letrozol; PCB=placebo

Foi realizada uma série de análises da PFS de subgrupos pré-especificados com base em fatores de prognóstico e características no momento basal para investigar a consistência interna do efeito do tratamento. Foi observada uma redução do risco de progressão da doença ou de morte no braço de palbociclib mais letrozol em todos os subgrupos de doentes individuais, definidos pelos fatores de estratificação e pelas características no momento basal. Isto foi evidente para as doentes com metástases viscerais (RR de 0,67 [IC 95%: 0,50-0,89], mediana da sobrevivência livre de progressão [mPFS] 19,2 meses *versus* 12,9 meses) ou sem metástases viscerais (RR de 0,48 [IC 95%: 0,34-0,67], mPFS não alcançado [NR] *versus* 16,8 meses) e para as doentes com doença óssea apenas (RR de 0,36 [IC 95%: 0,22-0,59], mPFS NR *versus* 11,2 meses) ou sem doença óssea apenas (RR de 0,65 [IC 95%: 0,51-0,84], mPFS 22,2 *versus* 14,5 meses).

De forma semelhante, a redução do risco da progressão da doença ou morte no braço de palbociclib com letrozol foi observada em 512 doentes com cancro com teste positivo para a expressão da proteína Rb por imunohistoquímica (IHC) (RR de 0,531 [CI 95%: 0,42; 0,68], mPFS 24,2 meses *versus* 13,7 meses). A redução do risco da progressão da doença ou morte a favor do braço de palbociclib com letrozol não foi estatisticamente significativa em 51 doentes com cancro com teste negativo para a expressão da proteína Rb por imunohistoquímica (IHC) (RR de 0,675 [CI 95%: 0,31; 1,48], mPFS NR *versus* 18,5 meses).

As medições de eficácia adicionais (OR e TTR) avaliadas nos subgrupos de doentes com e sem doença visceral estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia em doença visceral e não visceral do estudo PALOMA-2 (população de intenção de tratar)

	Doença visceral		Doença não visceral	
	IBRANCE mais letrozol (N=214)	Placebo mais letrozol (N=110)	IBRANCE mais letrozol (N=230)	Placebo mais letrozol (N=112)
OR* [% (95% IC)]	55,1	40,0	30,0	29,5

	(48,2; 61,9)	(30,8; 49,8)	(24,2; 36,4)	(21,2; 38,8)
TTR*; Mediana [meses (intervalo)]	4,3 (2,0; 19,5)	5,3 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1; 19,4)	5,4 (2,6; 22,2)

*Resultados de resposta baseados nas respostas conformadas,

N = número de doentes; IC = intervalo de confiança; OR = resposta objetiva; TTR = tempo para a primeira resposta,

Estudo de Fase 3 aleatorizado PALOMA-3: IBRANCE em associação com fulvestrant

A eficácia de palbociclib em associação com fulvestrant *versus* fulvestrant mais placebo foi avaliada num estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos realizado com mulheres com cancro da mama HR positivo, HER2 negativo localmente avançado não passível de ressecção ou radioterapia com intenção curativa ou metastático, independentemente do seu estado menopáusico, cuja doença tinha progredido após terapêutica endócrina anterior no contexto (neo) adjuvante ou metastático.

Um total de 521 mulheres pré-, peri- e pós-menopáusicas cuja doença tinha progredido durante ou no prazo de 12 meses a contar da conclusão da terapêutica endócrina adjuvante ou durante ou no prazo de 1 mês a contar da terapêutica endócrina anterior para doença metastática, foram aleatorizadas segundo uma proporção 2:1 para receberem palbociclib mais fulvestrant ou placebo mais fulvestrant e estratificadas por sensibilidade documentada à terapêutica hormonal anterior, estado menopáusico na entrada no estudo (pré-/peri- *versus* pós-menopáusica) e pela presença de metástases viscerais. As mulheres pré-/peri-menopáusicas receberam o agonista da LHRH, goserrelina. As doentes com sintomatologia avançada/metástica, proliferação visceral, que estavam em risco de ter complicações potencialmente fatais num curto espaço de tempo (incluindo doentes com enormes derrames não controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfagite pulmonar e acima de 50 % de envolvimento do fígado), não foram elegíveis para participação no estudo.

As doentes continuaram a receber o tratamento atribuído até progressão objetiva da doença, deterioração sintomática, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do consentimento, o que ocorresse primeiro. Não era permitido mudar de braço de tratamento.

As doentes estavam bem emparelhadas quanto a dados demográficos e características do prognóstico na momento basal entre o braço de palbociclib mais fulvestrant e o braço de placebo mais fulvestrant. A mediana da idade das doentes incluídas neste estudo era de 57 anos (intervalo 29-88). Em ambos os braços de tratamento, a maioria das doentes era caucasiana, tinha sensibilidade documentada à terapêutica hormonal anterior e era pós-menopáusica. Aproximadamente 20% das doentes eram pré-/peri-menopáusicas. Todas as doentes tinham recebido terapêutica sistémica anterior e a maioria das doentes em cada braço de tratamento tinham recebido anteriormente um regime de quimioterapia para o seu diagnóstico primário. Mais de metade (62%) tinha um estado funcional de desempenho segundo o ECOG de 0,60% tinham metástases viscerais e 60% tinham recebido mais do que 1 regime hormonal anterior para o seu diagnóstico primário.

O parâmetro de avaliação principal do estudo era a PFS avaliada pelo investigador de acordo com os RECIST 1.1. As análises de suporte da PFS foram baseadas numa Revisão Radiológica Centralizada Independente. Os parâmetros de avaliação secundários incluíam a OR, CBR, sobrevivência geral (*overall survival* – OS), segurança e o tempo até deterioração (*time to deterioration* - TTD) no parâmetro de avaliação da dor.

O estudo alcançou o seu parâmetro de avaliação principal de prolongar a PFS avaliada pelo investigador na análise interina realizada com 82% dos acontecimentos de PFS planeados; os resultados cruzaram a fronteira da eficácia de Haybittle-Peto pré-especificada ($\alpha=0,00135$), demonstrando um prolongamento estatisticamente significativo da PFS e um efeito do tratamento significativo do ponto de vista clínico.

Na Tabela 7 é apresentada uma atualização mais madura dos dados da eficácia.

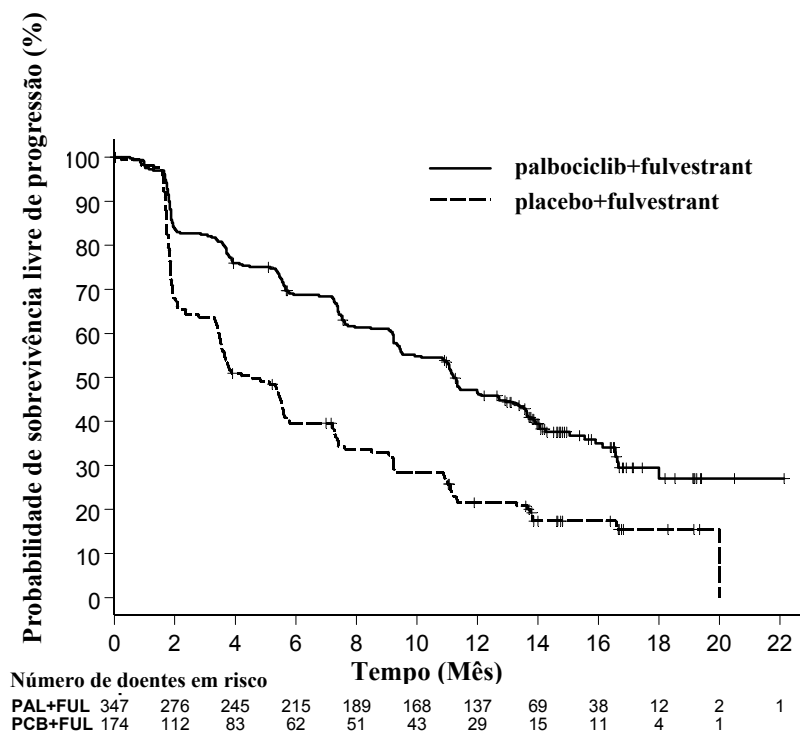
Tabela 7 - Resultados da eficácia – PALOMA-3 (avaliação pelo investigador, população de intenção de tratar)

	Análise atualizada (Cut;off 23 de outubro de 2015)	
	IBRANCE mais fulvestrant (N=347)	Placebo mais fulvestrant (N=174)
Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5;12,9)	4,6 (3,5;5,6)
Razão de riscos (IC 95%) e valor de <i>p</i>	0,497 (0,398;0,620), <i>p</i> <0,000001	
Parâmetros de avaliação secundários*		
OR [% (IC 95%)]	21,0 (16,9;25,7)	8,6 (4,9;13,8)
OR (doença mensurável) [% (IC 95%)]	27,3 (22,1;33,1)	10,9 (6,2;17,3)
*DOR (doença mensurável) [meses (IC 95%)]	10,4 (8,3 ; NE)	9,0 (5,6 ; NE)
CBR [% (IC 95%)]	66,3 (61,0;71,2)	39,7 (32,3;47,3)

*Parâmetros de avaliação de resposta baseados em respostas confirmadas.

N = número de doentes; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; OR = resposta objetiva; CBR = resposta do benefício clínico; DOR = duração da resposta; PFS = sobrevivência livre de progressão.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (avaliação pelo investigador, população de intenção de tratar) – estudo PALOMA-3



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

Foi observada uma redução do risco de progressão da doença ou de morte no braço de palbociclib mais fulvestrant em todos os subgrupos de doentes individuais, definidos pelos fatores de estratificação e pelas características no momento basal. Isto era evidente para as mulheres pré-/perimenopáusicas (RR de 0,46 [IC 95%: 0,28;0,75]) e para as mulheres pós-menopáusicas (RR de

0,52 [IC 95%: 0,40;0,66]) e as doentes com envolvimento visceral de doença metastática (RR de 0,50 [IC 95%: 0,38;0,65]) e as doentes sem envolvimento visceral de doença metastática (RR de 0,48 [IC 95%: 0,33;0,71]). Foi igualmente observado benefício independentemente das linhas de terapêutica anteriores no contexto metastático, quer fossem 0 (RR de 0,59 [IC 95%: 0,37;0,93]), 1 (RR de 0,46 [IC 95%: 0,32;0,64]), 2 (RR de 0,48 [IC 95%: 0,30;0,76]) ou ≥ 3 linhas (RR de 0,59 [IC 95%: 0,28;1,22]). As medições de eficácia adicionais (OR e TTR) avaliadas nos subgrupos de doentes com e sem doença visceral estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados de eficácia em doença visceral e não visceral do estudo PALOMA-2 (população de intenção de tratar)

	Doença visceral		Doença não visceral	
	IBRANCE mais letrozol (N=214)	Placebo mais letrozol (N=110)	IBRANCE mais letrozol (N=230)	Placebo mais letrozol (N=112)
OR* [% (95% IC)]	28,0 (21,7; 34,3)	6,7 (2,7; 13,3)	11,3 (6,6; 17,8)	11,6 (5,1; 21,6)
TTR*; Mediana [meses (intervalo)]	3,8 (3,5; 14,0)	3,6 (3,5; 7,4)	3,7 (1,9; 5,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Resultados de resposta baseados nas respostas conformadas,

N = número de doentes; IC = intervalo de confiança; OR = resposta objetiva; TTR = tempo para a primeira resposta,

Os sintomas comunicados pelas doentes foram avaliados recorrendo ao questionário sobre qualidade de vida (QLQ)-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e ao seu módulo sobre cancro da mama (EORTC QLQ-BR23). Um total de 335 doentes do braço de palbociclib mais fulvestrant e 166 doentes do braço de fulvestrant isolado responderam ao questionário no momento basal e, pelo menos, numa consulta após o momento basal.

O tempo até deterioração foi pré-especificado como sendo o tempo entre o momento basal e a primeira ocorrência de um aumento ≥ 10 pontos em relação ao momento basal nas escalas de pontuação da dor. A adição de palbociclib ao fulvestrant resultou num benefício a nível dos sintomas ao atrasar de forma significativa o tempo até deterioração da dor comparado com placebo mais fulvestrant (mediana de 8,0 meses *versus* 2,8 meses; RR de 0,64 [IC 95%: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com IBRANCE em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do carcinoma da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do palbociclib foi caracterizada em doentes com tumores sólidos, incluindo cancro da mama avançado, e em voluntários saudáveis.

Absorção

A C_{max} média de palbociclib é geralmente observada 6 a 12 horas (T_{max}) após administração oral. A biodisponibilidade absoluta média de palbociclib após uma dose oral de 125 mg é de 46%. No intervalo posológico de 25 mg a 225 mg, a área sob a curva (AUC) e a C_{max} aumentam proporcionalmente com a dose, de uma forma geral. O estado estacionário foi alcançado no prazo de 8 dias após uma dose diária repetida. Com a repetição da administração uma vez por dia, palbociclib acumula com uma mediana do rácio de acumulação de 2,4 (intervalo 1,5-4,2).

Efeito dos alimentos

A absorção e a exposição ao palbociclib foram muito baixas em aproximadamente 13% da população em jejum. A ingestão de alimentos aumentou a exposição ao palbociclib neste pequeno subgrupo da população, mas não alterou a exposição ao palbociclib no resto da população para uma extensão

cl clinicamente relevante. Comparado com palbociclib administrado após jejum noturno, a AUC_{inf} e a C_{max} de palbociclib aumentaram 21% e 38% quando este foi administrado com alimentos ricos em gordura, 12% e 27% quando administrado com alimentos pobres em gordura e 13% e 24% quando foram ingeridos alimentos moderadamente ricos em gordura, 1 hora antes e 2 horas após a dose de palbociclib nos três casos. Além disso, a ingestão de alimentos reduziu significativamente a variabilidade interindividual e intraindividual da exposição ao palbociclib. Com base nestes resultados, palbociclib deve ser tomado com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

A ligação *in vitro* do palbociclib a proteínas plasmáticas humanas foi de cerca de 85%, sem dependência da concentração. *In vitro*, a captação de palbociclib para o hepatócitos ocorreu maioritariamente por via de difusão passiva. Palbociclib não é substrato do OATP1B1 e OATP1B3.

Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que palbociclib é extensamente metabolizado a nível hepático nos seres humanos. Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de palbociclib [^{14}C] a seres humanos, as vias metabólicas primárias principais para o palbociclib envolveram oxidação e sulfonação, com a acilação e a glucoronidação a contribuírem como vias menores. O palbociclib era a principal entidade derivada do medicamento em circulação no plasma.

A maioria do material era excretada sob a forma de metabolitos. Nas fezes, o conjugado de ácido sulfâmico e palbociclib era o principal componente relacionado com o medicamento, representando 25,8% da dose administrada. Estudos *in vitro* com hepatócitos humanos, frações citosólicas e S9 hepáticas e enzimas do tipo sulfotransferase (SULT) recombinantes indicaram que a CYP3A e a SULT2A1 estão principalmente envolvidas no metabolismo do palbociclib.

Eliminação

A média geométrica da depuração oral aparente (CL/F) do palbociclib foi de 63 L/h, e a média da semivida de eliminação plasmática foi de 28,8 horas em doentes com cancro da mama avançado. Em 6 participantes saudáveis do sexo masculino a quem foi dada uma dose única oral de palbociclib [^{14}C], uma mediana de 92% da dose radioativa total administrada foi recuperada em 15 dias; as fezes (74% da dose) eram a principal via de excreção, com 17% da dose recuperada na urina. A excreção de palbociclib inalterado nas fezes e urina foi de 2% e 7% da dose administrada, respetivamente.

In vitro, palbociclib não é inibidor das enzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6 e não é indutor da CYP1A2, 2B6, 2C8 e 3A4 para concentrações clinicamente relevantes.

Avaliações *in vitro* indicam que palbociclib tem um baixo potencial para inibir as atividades dos transportadores de aniões orgânicos (OAT)1 e OAT3, do transportador de catiões orgânicos (OCT)2, dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3 e da bomba exportadora de sais biliares (BSEP) em concentrações clinicamente relevantes.

Populações especiais

Idade, sexo e peso corporal

Baseado numa análise de farmacocinética populacional em 183 doentes com cancro (50 homens e 133 mulheres, com idades compreendidas entre os 22 e os 89 anos e um peso corporal entre 38 e 123 kg), o sexo não teve qualquer efeito na exposição ao palbociclib e a idade e o peso corporal não tiveram um efeito clinicamente importante na exposição ao palbociclib.

População pediátrica

A farmacocinética do palbociclib não foi avaliada em doentes com ≤ 18 anos de idade.

Afeção hepática

Baseado numa análise de farmacocinética populacional que incluiu 183 doentes com cancro, na qual 40 doentes tinham afeção hepática ligeira (bilirrubina total \leq LNS e AST $>$ LNS ou bilirrubina total $>1,0-1,5 \times$ LNS e qualquer valor de AST), a afeção hepática ligeira não teve qualquer efeito na exposição ao palbociclib. A farmacocinética do palbociclib não foi estudada em doentes com afeção hepática moderada ou grave (bilirrubina total $>1,5 \times$ LNS e qualquer valor de AST).

Compromisso renal

Baseado numa análise de farmacocinética populacional que incluiu 183 doentes com cancro, na qual 73 doentes tinham compromisso renal ligeiro ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$) e 29 doentes tinham compromisso renal moderado ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$), a compromisso renal ligeiro e a moderado não tiveram qualquer efeito na exposição ao palbociclib. A farmacocinética do palbociclib não foi estudada em doentes com compromisso renal grave.

Etnia

Embora os valores da média geométrica da AUC_{inf} e da C_{max} do palbociclib fossem 30% e 35% superiores em participantes saudáveis japoneses comparado com os valores de participantes saudáveis não asiáticos, os valores da média geométrica da C_{vale} no estado estacionário de palbociclib eram semelhantes para doentes com cancro da mama avançado japoneses, asiáticos (excluindo os japoneses) e não asiáticos no estudo PALOMA-3. Adicionalmente, o perfil de segurança de palbociclib em doentes japoneses foi semelhante ao dos participantes não japoneses após a administração de 125 mg de palbociclib uma vez por dia de acordo com o Esquema 1/3. Não é necessário ajuste posológico para os doentes japoneses.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os resultados sobre órgãos-alvo principais de potencial relevância para os seres humanos incluíram efeitos hematolinfopoiéticos e os órgãos reprodutores masculinos, em ratos e cães em estudos com um máximo de 39 semanas de duração. Foram associados efeitos no metabolismo da glicose aos resultados no pâncreas e efeitos secundários nos olhos, dentes, rins e tecido adiposo em estudos com ≥ 15 semanas de duração, apenas em ratos, e foram observadas alterações ósseas, apenas em ratos, após 27 semanas de toma. Estas toxicidades sistémicas foram geralmente observadas para exposições clinicamente relevantes baseadas na AUC. Além disso, foram identificados efeitos cardiovasculares (prolongamento do intervalo QTc, diminuição da frequência cardíaca, aumento do intervalo RR e da tensão arterial sistólica) em cães telemedidos para ≥ 4 vezes a exposição clínica humana baseada na C_{max} . A reversibilidade dos efeitos na homeostase da glicose, pâncreas, olhos, rins e ossos não foi estabelecida após um período de 12 semanas sem toma de dose; ao passo que foi observada reversão parcial a completa dos efeitos nos sistemas hematolinfopoiético e reprodutor masculino, dentes e tecido adiposo.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com palbociclib.

Genotoxicidade

Palbociclib foi não mutagênico num teste de mutação reversa bacteriana (Ames) e não induziu aberrações cromossômicas estruturais no ensaio de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos *in vitro*.

Palbociclib induziu micronúcleos através de um mecanismo aneugênico em células de ovário de hamster chinês *in vitro* e na medula óssea de ratos macho com doses ≥ 100 mg/kg/dia. A exposição de animais ao nível sem efeitos observáveis para aneugenicidade foi aproximadamente 7 vezes a exposição clínica humana baseado na AUC.

Compromisso da fertilidade

Palbociclib não afetou a acasalamento ou a fertilidade de ratos fêmea para todas as doses testadas até 300 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana baseado na AUC) e não foram observados efeitos adversos nos tecidos reprodutores femininos em estudos de toxicidade com dose repetida até 300 mg/kg/dia em ratos e 3 mg/kg/dia em cães (aproximadamente 5 e 3 vezes a exposição clínica humana baseado na AUC, respetivamente).

Considera-se que palbociclib tem o potencial para comprometer a função reprodutora e a fertilidade dos homens, com base nos resultados não clínicos em ratos e cães. Os resultados relacionados com o palbociclib nos testículos, epidídimo, próstata e vesícula seminal incluíram diminuição do peso do órgão, atrofia ou degenerescência, hipospermia, resíduos celulares intratubulares, baixa densidade e motilidade espermáticas e diminuição da secreção. Estes resultados foram observados em ratos e/ou cães para exposições ≥ 7 vezes ou subterapêuticas comparado com a exposição clínica humana baseado na AUC, respetivamente. Foi observada reversibilidade parcial dos efeitos nos órgãos reprodutores masculinos em ratos e cães após um período de 4 e 12 semanas sem toma de dose, respetivamente. Apesar destes resultados nos órgãos reprodutores masculinos, não se constataram efeitos no acasalamento e na fertilidade de ratos macho para os níveis de exposição projetados de 13 vezes a exposição clínica humana baseado na AUC.

Toxicidade para o desenvolvimento

Palbociclib é um inibidor reversível das cinases dependentes da ciclina 4 e 6, ambas envolvidas na regulação do ciclo celular. Por conseguinte, poderá existir um risco de efeitos nefastos para o feto durante a gravidez. Palbociclib era fetotóxico em fêmeas prenhas. Foi observada em ratos um aumento da incidência de uma variação esquelética (aumento da incidência de uma costela presente na sétima vértebra cervical) com ≥ 100 mg/kg/dia. Foram observados pesos corporais fetais reduzidos com uma dose tóxica materna de 300 mg/kg/dia em ratos (3 vezes a exposição clínica humana baseado na AUC) e um aumento da incidência de variações esqueléticas, incluindo falanges pequenas nas patas dianteiras com uma dose tóxica materna de 20 mg/kg/dia em coelhos (4 vezes a exposição clínica humana baseado na AUC). A exposição fetal e a transferência através da placenta propriamente ditas não foram examinadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada

Glicolato de amido sódico
Dióxido de silício coloidal
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Goma laca
Dióxido de titânio (E171)
Hidróxido de amônio
Propilenoglicol
Simeticone

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PVC/PCTFE/PVC/Al contendo 21 cápsulas.

Frascos de HDPE com um fecho de PP contendo 21 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IBRANCE 75 mg cápsulas

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

IBRANCE 100 mg cápsulas

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

IBRANCE 125 mg cápsulas

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR – 75 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas
palbociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 75 mg de palbociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1147/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

75 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas
palbociclib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 75 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas
palbociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 75 mg de palbociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1147/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR – 100 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 100 mg cápsulas
palbociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de palbociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1147/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

100 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 100 mg cápsulas
palbociclib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 100 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 100 mg cápsulas
palbociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de palbociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1147/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR – 125 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 125 mg cápsulas
palbociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 125 mg de palbociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1147/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

125 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 125 mg cápsulas
palbociclib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – 125 MG CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IBRANCE 125 mg cápsulas
palbociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 125 mg de palbociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

21 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1147/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

IBRANCE 75 mg cápsulas
IBRANCE 100 mg cápsulas
IBRANCE 125 mg cápsulas
palbociclib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia atentamente este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não incluídos neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IBRANCE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar IBRANCE
3. Como tomar IBRANCE
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IBRANCE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IBRANCE e para que é utilizado

IBRANCE é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa palbociclib.

O palbociclib atua bloqueando umas proteínas chamadas cinases dependentes da ciclina 4 e 6 que regulam o crescimento e a divisão das células. O bloqueio destas proteínas pode retardar o crescimento das células cancerígenas e atrasar a progressão do seu cancro.

IBRANCE é utilizado para tratar doentes com determinados tipos de cancro da mama (positivo para recetores hormonais, negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) que se espalhou para além do tumor original e/ou para outros órgãos. É administrado juntamente com inibidores da aromatase ou fulvestrant, que são medicamentos utilizados como terapêuticas hormonais anticancerígenas.

2. O que precisa de saber antes de tomar IBRANCE

Não tome IBRANCE:

- Se tem alergia ao palbociclib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Não tome hipericão enquanto estiver a tomar IBRANCE.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar IBRANCE.

IBRANCE pode reduzir o seu número de glóbulos brancos e enfraquecer o seu sistema imunitário. Por conseguinte, poderá ter um risco mais elevado de contrair uma infeção enquanto estiver a tomar IBRANCE.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver sinais ou sintomas de infeção, tais como calafrios e febre.

Vai fazer análises ao sangue a intervalos regulares durante o tratamento para verificar se IBRANCE afeta as suas células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas).

Crianças e adolescentes

IBRANCE não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (idade igual ou inferior a 18 anos).

Outros medicamentos e IBRANCE

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. IBRANCE pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam.

Em particular, os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de ocorrência de efeitos secundários com IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir e saquinavir utilizados para tratar a infeção pelo VIH/SIDA.
- Claritromicina e telitromicina, que são antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas.
- Voriconazol, itraconazol, cetoconazol e posaconazol, utilizados para tratar infeções fúngicas.
- Nefazodona, utilizada para tratar a depressão.

Os seguintes medicamentos podem ter um risco aumentado de efeitos secundários quando administrados com IBRANCE:

- Quinidina, geralmente utilizada para tratar problemas do ritmo do coração.
- Colquicina, utilizada para tratar a gota.
- Pravastatina e rosuvastatina, utilizadas para tratar níveis elevados de colesterol.
- Sulfassalazina, utilizada para tratar a artrite reumatoide.
- Alfentanilo, utilizado para anestesia em cirurgia; fentanilo, utilizado em pré-procedimentos para alívio da dor, bem como anestésico.
- Ciclosporina, everolímus, tacrolímus e sirolímus, utilizados em casos de transplante de órgãos para prevenir a rejeição.
- Di-hidroergotamina e ergotamina, utilizadas para tratar as enxaquecas.
- Pimozida, utilizada para tratar a esquizofrenia e a psicose crónica.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficiência de IBRANCE:

- Carbamazepina e fenitoína, utilizadas para tratar convulsões ou crises epiléticas.
- Enzalutamida para tratar cancro da próstata.
- Rifampicina, utilizada para tratar a tuberculose (TB).
- Hipericão, um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão ligeira e a ansiedade.

IBRANCE com alimentos e bebidas

Evite a ingestão de toranja e sumo de toranja enquanto estiver a tomar IBRANCE pois podem aumentar os efeitos secundários de IBRANCE.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não deve tomar IBRANCE se estiver grávida.

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar IBRANCE.

Fale sobre as opções de contraceção, para si ou para o seu parceiro, com o seu médico se existir alguma possibilidade de engravidar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

As mulheres em idade fértil que estejam a tomar este medicamento, ou os seus parceiros, devem utilizar métodos contraceptivos adequados (por ex., contraceção de dupla barreira, como o preservativo e o diafragma). Estes métodos devem ser utilizados durante o tratamento e durante, pelo menos, 3 semanas após completar o tratamento para a mulheres e 14 semanas para os homens.

Amamentação

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar IBRANCE. Não se sabe se IBRANCE passa para o leite materno.

Fertilidade

Palbociclib pode diminuir a fertilidade. Assim, os homens poderão ponderar a preservação de espermatozoides antes de tomarem IBRANCE.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A fadiga é um efeito secundário muito frequente. Caso se sinta involuntariamente cansada, tome especial cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

IBRANCE contém lactose (existente no leite e nos laticínios)

Se tiver sido informada pelo seu médico de que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar IBRANCE

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de IBRANCE é de 125 mg tomados uma vez por dia durante 3 semanas seguido de 1 semana sem tomar IBRANCE. O seu médico vai dizer-lhe quantas cápsulas de IBRANCE deve tomar.

Se sentir determinados efeitos secundários enquanto estiver a tomar IBRANCE (ver secção 4), o seu médico poderá diminuir a sua dose ou parar o tratamento de forma temporária ou permanente. A dose pode ser diminuída para uma das outras dosagens disponíveis de 100 mg ou 75 mg.

Tome IBRANCE uma vez por dia, todos os dias à mesma hora com alimentos, preferencialmente à refeição.

Engula a cápsula inteira com um copo de água. Não mastigue ou esmague as cápsulas. Não abra as cápsulas.

Se tomar mais IBRANCE do que deveria

Se tomou demasiado IBRANCE, consulte um médico ou dirija-se ao hospital imediatamente. Poderá ser necessário tratamento de emergência.

Leve consigo a embalagem e este folheto, para que o médico possa saber o que tem estado a tomar.

Caso se tenha esquecido de tomar IBRANCE

Caso se esqueça de uma dose ou se vomitar, tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar IBRANCE

Não pare de tomar IBRANCE a não que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas: febre, calafrios, fraqueza, falta de ar, sangramentos ou facilidade em fazer nódoas negras, o que pode ser um sinal de uma alteração grave do sangue.

Outros efeitos secundários de IBRANCE podem incluir:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 indivíduos)

Infeções

Redução do número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas do sangue

Sensação de cansaço

Apetite diminuído

Inflamação da boca e lábios (estomatite), náuseas, vômitos, diarreia

Erupção da pele

Perda de cabelo

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos)

Febre com diminuição da contagem dos glóbulos brancos (neutropenia febril)

Visão turva, aumento da secreção lacrimal, olho seco

Alterações nos valores das análises sanguíneas ao fígado

Alteração do paladar (disgeusia)

Sangramento do nariz

Pele seca

Fraqueza

Febre

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não incluídos neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IBRANCE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco ou blister e na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se notar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IBRANCE

- A substância ativa é palbociclib. IBRANCE cápsulas é fornecido em dosagens diferentes.
- IBRANCE 75 mg cápsulas: cada cápsula contém 75 mg de palbociclib.
- IBRANCE 100 mg cápsulas: cada cápsula contém 100 mg de palbociclib.
- IBRANCE 125 mg cápsulas: cada cápsula contém 125 mg de palbociclib.
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, lactose monohidratada, glicolato de amido sódico, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio. Invólucro da cápsula: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171). Tinta de impressão: goma-laca, dióxido de titânio (E171), hidróxido de amónio, propilenoglicol, simeticone.

IBRANCE contém lactose (ver secção 2).

Qual o aspeto de IBRANCE e conteúdo da embalagem

- IBRANCE 75 mg é fornecido sob a forma de cápsulas opacas com o corpo cor de laranja claro (com “PBC 75” impresso a branco) e a cabeça cor de laranja claro (com “Pfizer” impresso a branco).
- IBRANCE 100 mg é fornecido sob a forma de cápsulas opacas com o corpo cor de laranja claro (com “PBC 100” impresso a branco) e a cabeça cor de caramelo (com “Pfizer” impresso a branco).
- IBRANCE 125 mg é fornecido sob a forma de cápsulas opacas com o corpo cor de caramelo (com “PBC 125” impresso a branco) e a cabeça cor de caramelo (com “Pfizer” impresso a branco).

Está disponível em embalagens blister de 21 cápsulas e em frascos de plástico de 21 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique / België / Belgien

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

България

ПфайзерЛюксембургСАРЛ,КлонБългария
Тел.:+359 2 970 4333

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf:+45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel:+372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

França

Pfizer
Tel:+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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf:+47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.