

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película  
Palbociclib Viatriis 100 mg comprimidos revestidos por película  
Palbociclib Viatriis 125 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de palbociclib.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de lactose (mono-hidratada).

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de palbociclib.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de lactose (mono-hidratada).

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de palbociclib.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 101 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película  
Um comprimido roxo, revestido por película, redondo, biconvexo e com extremidades biseladas com um diâmetro de, aproximadamente, 9,6 mm, com “V” gravado numa das faces do comprimido e “PL1” na outra face.

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimidos revestidos por película  
Um comprimido verde, revestido por película, oval, biconvexo e com extremidades biseladas com dimensões de, aproximadamente, 14,4 x 7,4 mm, com “V” gravado numa das faces do comprimido e “PL2” na outra face.

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimidos revestidos por película  
Um comprimido roxo, revestido por película, oval, biconvexo e com extremidades biseladas com dimensões de, aproximadamente, 15,5 x 8,4 mm, com “V” gravado numa das faces do comprimido e “PL3” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

- 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 Palbociclib Viatris 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 (Esquema 3 semanas /1 semana) para perfazer um ciclo completo de 28 dias. O tratamento com Palbociclib Viatris deve ser mantido enquanto o doente estiver a obter benefício clínico da terapêutica ou até à ocorrência de toxicidade inaceitável.

Quando coadministrado com palbociclib, o inibidor da aromatase deve ser administrado de acordo com o regime posológico indicado no Resumo das Características do Medicamento. Nas mulheres pré-/peri-menopáusicas a combinação do tratamento palbociclib com inibidor da aromatase deve ser sempre associado a um agonista da LHRH (ver secção 4.4).

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 com palbociclib em associação 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.

Os doentes devem ser encorajados a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora todos os dias. Se o 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 Palbociclib Viatris é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individual.

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

**Tabela 1. Alterações de dose recomendadas para Palbociclib Viatris 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 Palbociclib Viatris, no início de cada ciclo, bem como no Dia 15 dos primeiros 2 ciclos e conforme indicação clínica.

Nos doentes que apresentarem neutropenia máxima de Grau 1 ou 2 durante os primeiros 6 ciclos, o hemograma completo deve ser monitorizado a cada 3 meses durante os ciclos posteriores, antes do início de um ciclo e conforme clinicamente indicado.

Para tratamento com Palbociclib Viatriis 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. Alteração e gestão da dose de Palbociclib Viatriis – Toxicidades hematológicas**

Grau CTCAE	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico.
Grau 3 <sup>a</sup>	<p><u>Dia 1 do ciclo:</u> Suspender Palbociclib Viatriis, até recuperação para Grau <math>\leq 2</math>, e repetir a monitorização do hemograma completo dentro de 1 semana. Após ter recuperado para Grau <math>\leq 2</math>, iniciar o próximo ciclo com a <i>mesma dose</i>.</p> <p><u>Dia 15 dos primeiros 2 ciclos:</u> Se no Dia 15 for observado Grau 3, continuar com a <i>dose atual</i> de Palbociclib Viatriis para completar o ciclo e repetir o hemograma completo no Dia 22. Se no Dia 22 for observado Grau 4, consulte as orientações abaixo de alteração da dose para Grau 4.</p> <p>Considerar a redução de dose em casos de recuperação prolongada (&gt;1 semana) da neutropenia de Grau 3 ou neutropenia de Grau 3 recorrente no Dia 1 dos ciclos posteriores.</p>
CAN de Grau 3 <sup>b</sup> ( $< 1000$ a $500/\text{mm}^3$ ) + Febre $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ e/ou infeção	A qualquer momento: Suspender Palbociclib Viatriis até recuperação para Grau $\leq 2$ . Retomar com a próxima dose inferior.
Grau 4 <sup>a</sup>	A qualquer momento: Suspender Palbociclib Viatriis até recuperação para Grau $\leq 2$ . Retomar com a próxima dose inferior.

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); LIN=limite inferior do normal

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

<sup>b</sup> CAN: Grau 1: CAN < LIN -  $1500/\text{mm}^3$ ; Grau 2: CAN  $1000 - < 1500/\text{mm}^3$ ; Grau 3: CAN  $500 - < 1000/\text{mm}^3$ ; Grau 4: CAN  $< 500/\text{mm}^3$ .

**Tabela 3. Alteração e gestão da dose de Palbociclib Viatriis – Toxicidades não hematológicas**

Grau CTCAE	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico.
Toxicidade não hematológica de Grau $\geq 3$ (se persistente apesar de tratamento médico)	Suspender até os sintomas se resolverem para: Grau $\leq 1$ ; Grau $\leq 2$ (se não for considerado um risco em termos de segurança para o doente) Retomar com a próxima dose inferior.

Classificação segundo os critérios CTCAE 4.0.

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

Palbociclib Viatriis deve ser descontinuado permanentemente em doentes com doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave (ver secção 4.4).

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico de Palbociclib Viatriis em doentes com  $\geq 65$  anos de idade (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico de Palbociclib Viatris em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classes A e B de Child-Pugh). Nos doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh), a dose recomendada de Palbociclib Viatris é de 75 mg uma vez por dia segundo o Esquema 3 semanas/1 semana (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico de Palbociclib Viatris em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina  $[CrCl] \geq 15$  ml/min). Nas doentes que requerem hemodiálise, os dados disponíveis são insuficientes para que se possa fornecer qualquer recomendação sobre ajuste posológico nesta população de doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Palbociclib Viatris na população pediátrica para o tratamento do cancro da mama. A eficácia de Palbociclib Viatris em crianças e adolescentes com < 18 anos de idade não foi demonstrada. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

#### Modo de administração

Palbociclib Viatris é administrado por via oral. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Palbociclib não deve ser tomado com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Palbociclib Viatris devem ser tomados inteiros (não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de engolir). Nenhum comprimido deve ser ingerido se estiver partido, rachado 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 ação dos inibidores da aromatase. Em mulheres pré-/peri-menopáusicas, a associação de palbociclib com fulvestrant apenas foi estudada em associação com um 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. Deve ser realizada uma monitorização apropriada (ver secções 4.2 e 4.8).

### Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Pode ocorrer DPI e/ou pneumonite grave, potencialmente fatal ou fatal em doentes tratadas com palbociclib, quando tomado em combinação com a terapêutica endócrina.

Nos estudos clínicos (PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3), 1,4% das doentes tratadas com palbociclib desenvolveram DPI/pneumonite de qualquer grau, onde 0,1% eram de grau 3 e não foram notificados casos de grau 4 ou fatais. Foram observados casos adicionais de DPI/pneumonite no contexto pós-comercialização, com notificação de mortes (ver secção 4.8).

As doentes devem ser monitorizadas quanto à existência de sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo, hipoxia, tosse, dispneia). Em doentes que apresentam sintomas respiratórios novos ou agravamento dos sintomas e existe suspeita de terem desenvolvido DPI/pneumonite, o tratamento com palbociclib deve ser interrompido imediatamente e as doentes avaliadas. O tratamento com palbociclib deve ser descontinuado permanentemente em doentes com DPI ou pneumonite grave (ver secção 4.2).

### Infeções

Dado que palbociclib tem propriedades mielossupressoras, pode predispor os doentes para a ocorrência de infeções.

Foi comunicada uma taxa superior de infeções em doentes tratadas com palbociclib nos estudos clínicos aleatorizados comparativamente às doentes tratadas no respetivo braço comparador. Ocorreram infeções de Grau 3 e Grau 4 em, respetivamente, 5,6% e 0,9% das doentes tratadas com palbociclib 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 secção 4.2).

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

### Tromboembolismo venoso

Foram comunicados acontecimentos de tromboembolismo venoso em doentes tratadas com palbociclib (ver secção 4.8). As doentes devem ser monitorizadas quanto a sinais e sintomas de trombose venosa profunda e de embolia pulmonar e tratadas conforme for clinicamente apropriado.

### Compromisso hepático

Palbociclib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado ou grave, com monitorização rigorosa dos sinais de toxicidade (ver secções 4.2 e 5.2)

### Compromisso renal

Palbociclib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso renal moderado ou grave, com monitorização rigorosa dos sinais de toxicidade (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, reduzir a dose de palbociclib para 75 mg uma vez por dia. Quando o inibidor potente for interrompido, a dose de palbociclib deve ser aumentada (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 falta de eficácia. Por conseguinte, a utilização concomitante de palbociclib com indutores potentes 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 palbociclib (ver secção 4.6).

#### Lactose

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

#### 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 potentes 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 múltiplas doses diárias de 400 mg de modafinil, um indutor moderado da CYP3A, com uma dose única de 125 mg de palbociclib 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 palbociclib administrada isoladamente. Não é necessário ajuste posológico para indutores moderados da CYP3A (ver secção 4.4).

#### Efeito dos agentes redutores de ácido

A coadministração de doses múltiplas do IBP rabeprazol com uma dose única composta por um comprimido de 125 mg de palbociclib em jejum não teve qualquer efeito na taxa e na extensão da

absorção do palbociclib comparativamente a um único comprimido de 125 mg de palbociclib administrado isoladamente.

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 a palbociclib.

#### Efeitos de palbociclib na farmacocinética de outros medicamentos

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

A dose de substratos sensíveis da CYP3A com uma estreita margem terapêutica (por ex., alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus e tacrolímus) poderá ter de ser reduzida quando coadministrada com palbociclib, pois palbociclib 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 a 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 do cancro da mama (BCRP). Por conseguinte, a administração de palbociclib com medicamentos que são substratos da P-gp (por ex., digoxina, dabigatran, colquicina) ou da BCRP (por ex., pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina, sulfasalazina) pode aumentar o seu efeito terapêutico e as reações adversas. Baseado em dados *in vitro*, palbociclib pode inibir a captação do transportador de cationes orgânicos OCT1 e assim aumentar a exposição dos medicamentos que são substratos deste transportador (por ex., metformina).

#### Interação medicamentosa entre palbociclib e estatinas

A utilização concomitante de palbociclib com estatinas, que são substratos da CYP3A4 e/ou da BCRP, pode aumentar o risco de rabdomiólise devido ao aumento da concentração plasmática das estatinas.

Foram comunicados casos de rbdomiólise, incluindo casos fatais, após a coadministração de palbociclib com sinvastatina ou atorvastatina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar 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). Palbociclib não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar 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 éstrico (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 menores e diminuição da secreção da próstata) em estudos de segurança não clínicos, a fertilidade masculina pode ficar comprometida com o tratamento com palbociclib (ver secção 5.3).

Assim, os homens podem ponderar a preservação de esperma antes do início da terapêutica com palbociclib.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de palbociclib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Contudo, palbociclib pode causar fadiga e os 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 palbociclib 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 avançado ou metastático HR-positivo, HER2-negativo.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 20\%$ ) de qualquer grau notificadas em doentes que receberam palbociclib em estudos clínicos aleatorizados foram neutropenia, infeções, leucopenia, fadiga, náuseas, estomatite, anemia, diarreia, alopecia e trombocitopenia. As reações adversas de Grau  $\geq 3$  mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) com palbociclib foram neutropenia, leucopenia, infeções, anemia, aumento da aspartato aminotransferase (AST), fadiga e aumento da alanina aminotransferase (ALT).

Ocorreram reduções de dose ou alterações de dose devido a qualquer reação adversa em 38,4% das doentes a receber palbociclib em estudos clínicos aleatorizados, independentemente da associação.

Ocorreu interrupção permanente devido a uma reação adversa em 5,2% das doentes a receber palbociclib em estudos clínicos aleatorizados, independentemente da associação.

#### Lista tabulada das reações adversas

A Tabela 4 apresenta as reações adversas do conjunto de dados agrupados de 3 estudos aleatorizados. A mediana da duração do tratamento com palbociclib no conjunto de dados agrupados no momento da análise final da OS foi de 14,8 meses.

A Tabela 5 apresenta as alterações laboratoriais observadas em conjuntos 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada categoria de frequência, os efeitos adversos são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 4. Reações adversas baseadas num conjunto de dados agrupados de 3 estudos aleatorizados (N=872) e durante a experiência pós-comercialização**

<b>Classe de sistemas de órgãos Frequência Termo preferido<sup>a</sup> (TP)</b>	<b>Todos os graus n (%)</b>	<b>Grau 3 n (%)</b>	<b>Grau 4 n (%)</b>
<b>Infeções e infestações</b> <i>Muito frequentes</i> Infeções <sup>b</sup>	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> <i>Muito frequentes</i> Neutropenia <sup>c</sup> Leucopenia <sup>d</sup> Anemia <sup>e</sup> Trombocitopenia <sup>f</sup>	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Frequentes</i> Neutropenia febril	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> <i>Muito frequentes</i> Apetite diminuído	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
<b>Doenças do sistema nervoso</b> <i>Frequentes</i> Disgeusia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Afeções oculares</b> <i>Frequentes</i> Visão turva Aumento da secreção lacrimal Olho seco	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Vasculopatias</b> <i>Frequentes</i> Tromboembolismo venoso <sup>j</sup>	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequentes</i> Epistaxe DPI/pneumonite <sup>i</sup>	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)

<b>Classe de sistemas de órgãos</b> <b>Frequência</b> <b>Termo preferido<sup>a</sup> (TP)</b>	<b>Todos os graus</b> <b>n (%)</b>	<b>Grau 3</b> <b>n (%)</b>	<b>Grau 4</b> <b>n (%)</b>
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
<i>Muito frequentes</i>			
Estomatite <sup>g</sup>	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Náuseas	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarreia	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vômitos	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
<i>Muito frequentes</i>			
Erupção cutânea <sup>h</sup>	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Xerose cutânea	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Frequentes</i>			
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Pouco frequentes</i>			
Lúpus eritematoso cutâneo	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
<i>Muito frequentes</i>			
Fadiga	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pirexia	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
<i>Muito frequentes</i>			
ALT aumentada	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST aumentada	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Frequentes</i>			
Creatinina sérica aumentada	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

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

<sup>a</sup> Os TP estão listados de acordo com o MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infecções inclui todos os TP que fazem parte da Classe de Sistemas de Órgãos "Infecções e infestações".

<sup>c</sup> Neutropenia inclui os seguintes TP: neutropenia, número de neutrófilos diminuído.

<sup>d</sup> Leucopenia inclui os seguintes TP: leucopenia, número de leucócitos diminuído.

<sup>e</sup> Anemia inclui os seguintes TP: anemia, concentração de hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído.

<sup>f</sup> Trombocitopenia inclui os seguintes TP: trombocitopenia, número de plaquetas diminuído.

<sup>g</sup> 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.

<sup>h</sup> Erupção cutânea inclui os seguintes TP: erupção cutânea, erupção maculopapulosa, erupção pruriginosa, erupção eritematosa, erupção papulosa, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea tóxica.

<sup>i</sup> DPI/pneumonite inclui quaisquer TP notificados que fazem parte da consulta MedDRA padronizada para doença pulmonar intersticial (estreita).

<sup>j</sup> Tromboembolismo venoso inclui os seguintes TP: embolia pulmonar, embolia, trombose venosa profunda, embolia periférica, trombose.

**Tabela 5. Alterações laboratoriais observadas no conjunto de dados agrupados de 3 estudos aleatorizados (N=872)**

<b>Alterações laboratoriais</b>	<b>Palbociclib + letrozol ou fulvestrant</b>			<b>Braços de comparador*</b>		
	<b>Todos os graus%</b>	<b>Grau 3 %</b>	<b>Grau 4 %</b>	<b>Todos os graus%</b>	<b>Grau 3 %</b>	<b>Grau 4 %</b>
Diminuição de GB	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Diminuição de neutrófilos	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6

	Palbociclib + letrozol ou fulvestrant			Braços de comparador*		
Aumento da creatinina sérica	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Diminuição de plaquetas	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Aumento da AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Aumento da ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

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

Nota: Os graus dos resultados laboratoriais estão de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para as reações adversas do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE)

\* letrozol ou fulvestrant

### Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

No geral, foi comunicada neutropenia de qualquer grau em 716 (82,1%) doentes a receber palbociclib, independentemente da associação, com casos de neutropenia de Grau 3 em 500 (57,3%) doentes e neutropenia de Grau 4 em 97 (11,1%) doentes (ver Tabela 4).

A mediana do tempo até à ocorrência do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (12-700 dias) e a mediana da duração de neutropenia de Grau  $\geq 3$  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 1,7% das doentes a receber palbociclib em associação com letrozol.

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

### População pediátrica

O palbociclib, em associação com quimioterapia, foi avaliado em 79 doentes pediátricos com tumores sólidos, incluindo sarcoma de Ewing (SE) recidivante/refratário (r/r), no estudo A5481092 (ver secção 5.1). O perfil de segurança do palbociclib nesta população pediátrica foi consistente com o perfil de segurança conhecido na população adulta.

### 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 providenciadas medidas gerais de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosinacinasas, código ATC: L01EF01.

## 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, palbociclib reduziu 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 atividade contra cancros da mama luminais, particularmente contra cancros da mama ER-positivo. Nas linhas celulares testadas, a perda de retinoblastoma (Rb) foi associada a uma menor atividade do palbociclib. No entanto, num estudo de seguimento com amostras de tumor frescas, não foi observada relação entre a expressão RB1 e a resposta tumoral. Da mesma forma, não foi observada relação quando se estudou a resposta ao palbociclib em modelos *in vivo* com xenoenxertos do doente (modelo PDX). Os dados clínicos disponíveis estão notificados na secção de eficácia e segurança clínica (ver secção 5.1).

## Eletrofisiologia cardíaca

O efeito do palbociclib no intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) foi avaliado através de ECG seriados que avaliam a alteração em relação ao momento basal e os dados de farmacocinética correspondentes em 77 doentes com cancro da mama avançado. O palbociclib não prolongou o intervalo QTc em nenhuma extensão clinicamente relevante na dose recomendada de 125 mg por dia (Esquema 3 semanas/1 semana).

## Eficácia e segurança clínicas

### *Estudo de Fase 3 aleatorizado PALOMA-2: Palbociclib 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 localmente avançado ER positivo, HER2 negativo não passível de resseção 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 uma razão 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*  $\leq 12$  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 no 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 em *baseline*, 23,6% das doentes tinham doença óssea apenas e 49,2% das doentes tinham doença visceral.

O parâmetro de avaliação principal do estudo era a sobrevivência livre de progressão (*progression free survival* – PFS) avaliada segundo os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1, conforme avaliado pelo investigador. Os parâmetros de avaliação secundários de 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, na data de *cut-off* dos dados de 26 de fevereiro de 2016. O *Hazard ratio* (HR) observado foi de 0,576 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,46;0,72) a favor de palbociclib mais letrozol, com um valor de  $p < 0,000001$  unilateral no teste *log-rank* estratificado. Após 15 meses de seguimento adicionais (data de *cut-off* dos dados: 31 de maio de 2017) foi realizada uma análise atualizada dos parâmetros de avaliação primário e secundário. Foi observado um total de 405 acontecimentos PFS; 245 acontecimentos (55,2%) no braço de palbociclib mais letrozol e 160 (72,1%) no braço comparador, respetivamente.

A Tabela 6 apresenta os resultados de eficácia baseados nas análises primária e atualizada do estudo PALOMA-2, conforme avaliado pelo investigador e pela revisão independente.

**Tabela 6. PALOMA-2 (população com intenção de tratar) - Resultados de eficácia baseados nas datas de *cut-off* primária e atualizada**

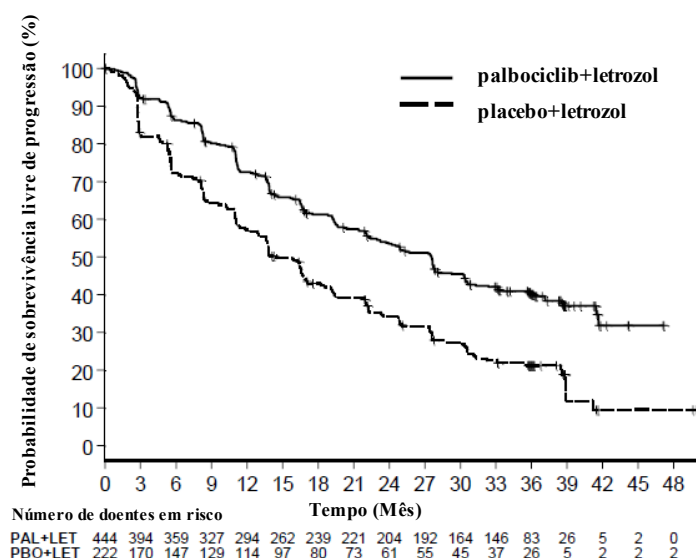
	Análise primária ( <i>cut-off</i> de 26 de fevereiro de 2016)		Análise atualizada ( <i>cut-off</i> de 31 de maio de 2017)	
	Palbociclib mais letrozol (N = 444)	Placebo mais letrozol (N = 222)	Palbociclib mais letrozol (N = 444)	Placebo mais letrozol (N = 222)
<b>Sobrevivência livre de progressão avaliado pelo investigador</b>				
Número de acontecimentos (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [meses (IC 95%)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
<i>Hazard ratio</i> [(IC 95%) e valor de $p$ ]	0,576 (0,463; 0,718), $p < 0,000001$		0,563 (0,461; 0,687), $p < 0,000001$	
<b>Sobrevivência livre de progressão avaliado pelo comité independente</b>				
Número de acontecimentos (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [meses (IC 95%)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
<i>Hazard ratio</i> [(IC 95%) e valor de $p$ unilateral]	0,653 (0,505; 0,844), $p = 0,000532$		0,611 (0,485; 0,769), $p = 0,000012$	
<b>OR*</b> [IC 95%]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
<b>OR*</b> (doença mensurável) [% (IC 95%)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
<b>CBR*</b> [% (IC 95%)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

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

\* Os resultados dos parâmetros de avaliação secundários baseiam-se nas respostas confirmadas e não confirmadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1).

As curvas de *Kaplan-Meier* para a PFS baseadas na data de *cut-off* atualizada de 31 de maio de 2017 são apresentadas na Figura 1 abaixo.

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (avaliação pelo investigador, população com intenção de tratar) – estudo PALOMA-2 (31 de maio de 2017)**



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

Foi realizada uma série de análises da PFS de subgrupos pré-especificados com base em fatores de prognóstico e características em *baseline* 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 em *baseline* na análise primária e na atualizada.

Com base na data de *cut-off* dos dados de 31 de maio de 2017, esta redução do risco continuou a ser observada nos seguintes subgrupos: (1) doentes com metástases viscerais (HR de 0,62 [IC 95%: 0,47; 0,81], mediana da sobrevivência livre de progressão [mPFS] de 19,3 meses *versus* 12,3 meses) ou sem metástases viscerais (HR de 0,50 [IC 95%: 0,37; 0,67], mPFS de 35,9 meses *versus* 17,0 meses) e (2) doentes com doença óssea apenas (HR de 0,41 [IC 95%: 0,26; 0,63], mPFS de 36,2 meses *versus* 11,2 meses) ou sem doença óssea apenas (HR de 0,62 [IC 95%: 0,50; 0,78], mPFS de 24,2 meses *versus* 14,5 meses). De forma semelhante, a redução do risco de progressão da doença ou morte no braço de palbociclib mais letrozol foi observada em 512 doentes com tumor com teste positivo para a expressão da proteína Rb por imunohistoquímica (IHC) (HR de 0,543 [IC 95%: 0,433; 0,681], mPFS de 27,4 meses *versus* 13,7 meses). Nos 51 doentes com IHC negativo para a expressão da proteína Rb, a diferença entre os braços de tratamento não foi estatisticamente significativa (HR de 0,868 [IC: 95%: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 *versus* 18,5 meses) para o braço de palbociclib mais letrozol *versus* o braço de placebo mais letrozol, respetivamente.

As medidas de eficácia adicionais (OR e tempo até à resposta [TTR]) avaliadas nos subgrupos de doentes com e sem doença visceral com base na data de *cut-off* dos dados de 31 de maio de 2017 estão apresentadas na Tabela 7.

**Tabela 7. Resultados de eficácia em doentes com doença visceral ou não visceral do estudo PALOMA-2 (população com intenção de tratar; data de *cut-off* de 31 de maio de 2017)**

	Doença visceral		Doença não visceral	
	Palbociclib mais letrozol (N = 214)	Placebo mais letrozol (N = 110)	Palbociclib mais letrozol (N = 230)	Placebo mais letrozol (N = 112)
OR [% (IC 95%)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, Mediana [meses (intervalo)]	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 = número de doentes; IC = intervalo de confiança; OR = resposta objetiva baseada nas respostas confirmadas e não confirmadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1); TTR = tempo para a primeira resposta.

No momento da última análise, a mediana do tempo entre a aleatorização e a segunda terapêutica subsequente foi de 38,8 meses no braço de palbociclib mais letrozol e de 28,8 meses no braço de placebo mais letrozol, HR 0,73 (IC 95%: 0,58; 0,91).

Os resultados da análise da OS final do estudo PALOMA-2 estão apresentados na Tabela 8. Após um tempo de seguimento mediano de 90 meses, os resultados da OS final não foram estatisticamente significativos. A curva de *Kaplan-Meier* da OS é apresentada na Figura 2.

**Tabela 8 PALOMA-2 (população por intenção de tratar) – resultados da sobrevivência global final**

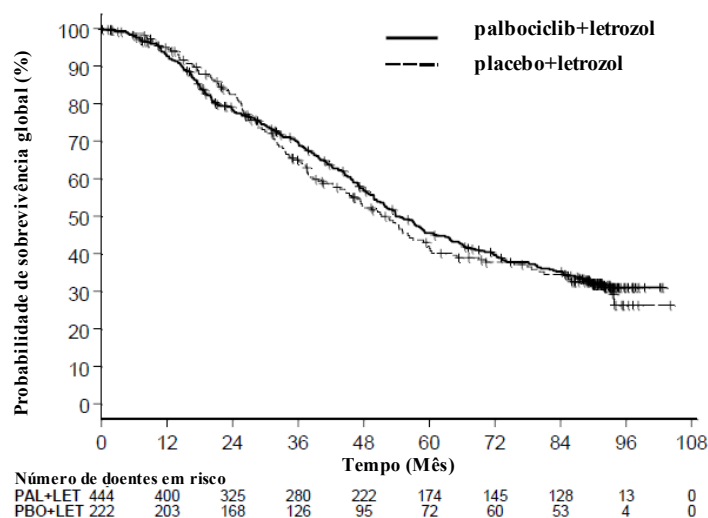
Sobrevivência global (OS) final ( <i>Cut-off</i> de 15 de novembro de 2021)		
	Palbociclib mais letrozol (N=444)	Placebo mais letrozol (N=222)
Número de acontecimentos (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Número de participantes que permaneceram no seguimento (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Mediana da OS (meses [IC de 95%])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
<i>Hazard ratio</i> (IC de 95%) e valor de <i>p</i> <sup>†</sup>	0,956 (0,777; 1,177), <i>p</i> =0,6755 <sup>†*</sup>	

IC = intervalo de confiança.

\* Estatisticamente não significativo.

† Valor de *p* bilateral do teste de *log-rank* estratificado por local da doença (visceral vs. não visceral) segundo a aleatorização.

**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global (população por intenção de tratar) – PALOMA-2**



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

### *Estudo de Fase 3 aleatorizado PALOMA-3: Palbociclib 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 localmente avançado HR positivo, HER2 negativo 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 avançada, 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 em *baseline* 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, 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 9 é apresentada uma atualização mais cuidadosa dos dados de eficácia.

Após um tempo de seguimento mediano de 45 meses, a análise final da OS foi realizada com base em 310 acontecimentos (60% das doentes aleatorizadas). Observou-se uma diferença de 6,9 meses na mediana da OS no braço de palbociclib mais fulvestrant comparativamente ao braço de placebo mais fulvestrant. Este resultado não foi estatisticamente significativo no nível de significância pré-especificado de 0,0235 (unilateral). No braço de placebo mais fulvestrant, 15,5% das doentes aleatorizadas receberam palbociclib e outros inibidores da CDK como tratamentos subsequentes após progressão.

Os resultados dos dados da sobrevivência livre de progressão (PFS) e da OS final avaliados pelo investigador no estudo PALOMA-3 são apresentados na Tabela 9. As curvas de *Kaplan-Meier* relevantes são apresentadas nas Figuras 3 e 4, respetivamente.

**Tabela 9. Resultados de eficácia – PALOMA-3 (avaliação pelo investigador, população com intenção de tratar)**

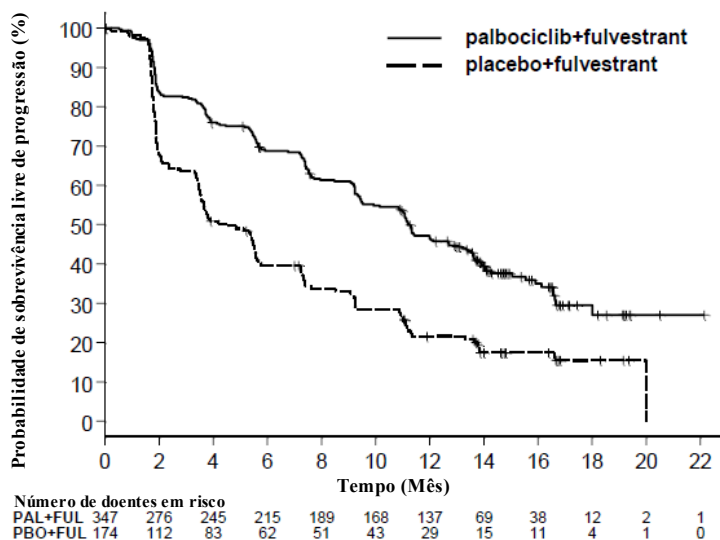
	Análise atualizada ( <i>Cut-off</i> 23 de outubro de 2015)	
	Palbociclib mais fulvestrant (N=347)	Placebo mais fulvestrant (N=174)
<b>Sobrevivência livre de progressão (PFS)</b>		
Número de acontecimentos (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5;12,9)	4,6 (3,5;5,6)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) e valor de <i>p</i>	0,497 (0,398;0,620), $p<0,000001$	
<b>Parâmetros de avaliação secundários</b>		
OR [% (IC 95%)]	26,2 ((21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (doença mensurável) [% (IC 95%)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (IC 95%)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
<b>Sobrevivência geral (OS) final (<i>cut-off</i> 13 de abril de 2018)</b>		
Número de acontecimentos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [meses (IC 95%)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) e valor <i>p</i> <sup>†</sup>	0,814 (0,644; 1,029) $p=0,0429^{†*}$	

CBR = resposta do benefício clínico; IC = intervalo de confiança; N = número de doentes; OR = resposta objetiva. Os resultados dos parâmetros de avaliação secundários baseiam-se nas respostas confirmadas e não confirmadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1)

\* Não estatisticamente significativo.

<sup>†</sup> valor *p* unilateral do teste de log-rank estratificado por envolvimento visceral de doença metastática e sensibilidade a terapêutica endócrina anterior segundo a aleatorização.

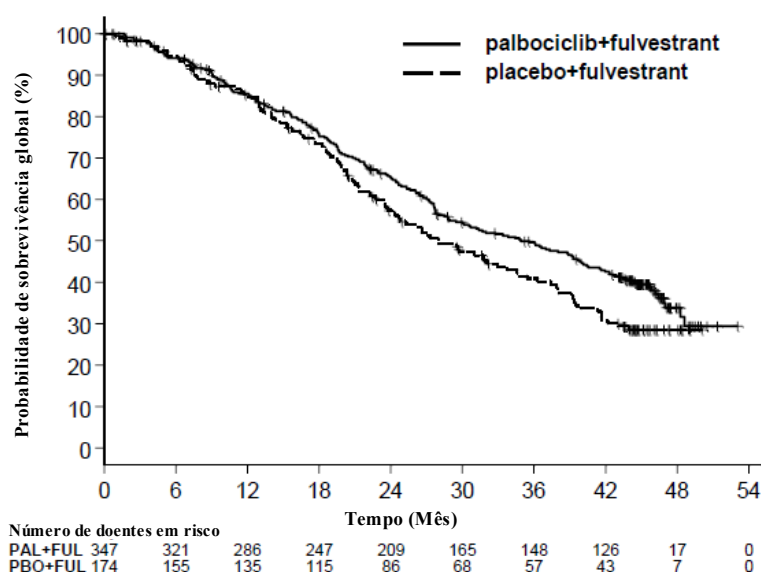
**Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (avaliação pelo investigador, população com intenção de tratar) – estudo PALOMA-3 (cut-off 23 de outubro de 2015)**



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PBO=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 em *baseline*. Isto era evidente para as mulheres pré-/perimenopáusicas (HR de 0,46 [IC 95%: 0,28;0,75]) e para as mulheres pós-menopáusicas (HR de 0,52 [IC 95%: 0,40;0,66]) e as doentes com envolvimento visceral de doença metastática (HR de 0,50 [IC 95%: 0,38;0,65]) e as doentes sem envolvimento visceral de doença metastática (HR 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 (HR de 0,59 [IC 95%: 0,37;0,93]), 1 (HR de 0,46 [IC 95%: 0,32;0,64]), 2 (HR de 0,48 [IC 95%: 0,30;0,76]) ou  $\geq 3$  linhas (HR de 0,59 [IC 95%: 0,28;1,22]).

**Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência geral (população com intenção de tratar) – estudo PALOMA-3 (cut-off 13 de abril de 2018)**



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

As medidas de eficácia adicionais (OR e TTR) avaliadas nos subgrupos de doentes com e sem doença visceral estão apresentadas na Tabela 10.

**Tabela 10. Resultados de eficácia em doença visceral e não visceral do estudo PALOMA-3 (população com intenção de tratar)**

	Doença visceral		Doença não visceral	
	Palbociclib mais fulvestrant (N=206)	Placebo mais fulvestrant (N=105)	Palbociclib mais fulvestrant (N=141)	Placebo mais fulvestrant (N=69)
OR [% (IC 95%)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR; Mediana [meses (intervalo)]	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 = número de doentes; IC = intervalo de confiança; OR = resposta objetiva baseada nas respostas confirmadas e não confirmadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1); TTR = tempo para a primeira resposta.

Os sintomas comunicados pelas doentes foram avaliados recorrendo ao questionário sobre qualidade de vida (QLQ)-C30 da *European Organisation 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 em *baseline* e, pelo menos, numa consulta após *baseline*.

O tempo até deterioração foi pré-especificado como sendo o tempo entre o momento basal e a primeira ocorrência de um aumento  $\geq 10$  pontos em relação *baseline* 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; HR de 0,64 [IC 95%: 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

#### População pediátrica

Uma porção de Fase 2, aberta e aleatorizada do estudo A5481092 comparou a eficácia da associação de palbociclib com irinotecano (IRN) e temozolomida (TMZ) *versus* IRN e TMZ isolados no

tratamento de doentes pediátricos (2 a < 18 anos de idade) e jovens adultos (18 a 20 anos de idade) com sarcoma de Ewing r/r para quem não está disponível uma terapêutica padrão.

A análise interina pré-especificada foi realizada com base em 33 acontecimentos de sobrevivência livre de acontecimentos (*event free survival* – EFS) (61,1% dos 54 participantes). A HR observada para palbociclib + IRN + TMZ, comparado com IRN + TMZ isolados, foi de 2,03 (IC de 95%: 0,902; 4,572; valor de p unilateral estratificado=0,9621).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com palbociclib 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  $C_{max}$  de palbociclib é geralmente observada entre 4 a 12 horas (tempo até alcançar a concentração máxima [ $T_{max}$ ]) após administração oral de palbociclib comprimidos. 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 razão de acumulação mediana de 2,4 (intervalo 1,5-4,2).

### Efeito dos alimentos

A  $AUC_{inf}$  e a  $C_{max}$  de palbociclib aumentaram 22% e 26%, respetivamente, quando os comprimidos de palbociclib foram administrados com uma refeição com elevado teor de gorduras e altamente calórica (aproximadamente 800 a 1000 calorias com 150, 250 e 500 a 600 calorias derivadas de proteínas, carboidratos e lípidos, respetivamente) e 9% e 10%, respetivamente, quando os comprimidos de palbociclib foram administrados com uma refeição com teor moderado de gorduras e calorias padrão (aproximadamente 500 a 700 calorias com 75 a 105, 250 a 350 e 175 a 245 calorias derivadas de proteínas, carboidratos e lípidos, respetivamente) comparativamente aos comprimidos de palbociclib administrados após uma noite de jejum. Com base nestes resultados, os comprimidos de palbociclib podem ser tomados com ou sem alimentos.

### Distribuição

A ligação *in vitro* do palbociclib a proteínas plasmáticas humanas foi de cerca de 85%, sem dependência da concentração. A fração não ligada ( $f_u$ ) média do palbociclib no plasma humano *in vivo* aumentou incrementalmente com o agravamento da função hepática. Não se constatou uma tendência óbvia na  $f_u$  média do palbociclib no plasma humano *in vivo* com o agravamento da função renal. *In vitro*, a captação de palbociclib para os hepatócitos humanos 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. 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 [<sup>14</sup>C], uma mediana de 92% da dose radioativa total administrada foi recuperada em 15 dias; as fezes (74% da dose) foram 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, género 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 género 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 exposição ao palbociclib em crianças, adolescentes e jovens adultos com tumores sólidos r/r foi semelhante entre os grupos etários ( $\leq 6$  anos,  $> 6$  a  $< 12$  anos,  $\geq 12$  a  $< 18$  anos e  $\geq 18$  anos de idade) ao longo do intervalo de dose de 55-95 mg/m<sup>2</sup> (dose de palbociclib normalizada para a ASC) administrada por vial oral uma vez por dia nos dias 1 a 14 seguido por 7 dias sem medicação. A exposição a palbociclib no estado estacionário com a dose de 75 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia na população pediátrica foi semelhante à observada em participantes adultos com a dose aprovada de 125 mg uma vez por dia (administrada nos dias 1 a 21 seguido por 7 dias sem medicação).

#### *Compromisso hepático*

Dados de um estudo de farmacocinética em participantes com diversos graus de função hepática indicam que a exposição ao palbociclib não ligado ( $AUC_{inf}$  não ligado) diminuiu 17% em participantes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) e aumentou 34% e 77% em participantes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e grave (classe C de Child-Pugh), respetivamente, relativamente a participantes com função hepática normal. O pico da exposição ao palbociclib não ligado ( $C_{max}$  não ligado) aumentou 7%, 38% e 72% para compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente, relativamente a participantes com função hepática normal. Adicionalmente, baseado numa análise farmacocinética populacional que incluiu 183 doentes com cancro avançado, na qual 40 doentes tinham compromisso hepático ligeiro com base na classificação do *National Cancer Institute* (NCI) (bilirrubina total  $\leq$  limite normal superior [LNS] e aspartato aminotransferase [AST]  $>$  LNS ou bilirrubina total  $>$  1,0 a 1,5  $\times$  LNS e qualquer valor de AST), o compromisso hepático ligeiro não teve qualquer efeito na farmacocinética do palbociclib.

#### *Compromisso renal*

Dados de um estudo de farmacocinética em participantes com diversos graus de função renal indicam que a exposição ao palbociclib total ( $AUC_{inf}$ ) aumentou 39%, 42% e 31% com compromisso renal

ligeiro ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ), moderado ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) e grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ), respetivamente, relativamente a participantes com função renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). O pico da exposição ao palbociclib ( $C_{\text{max}}$ ) aumentou 17%, 12% e 15% para compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, relativamente a participantes com função renal normal. Adicionalmente, baseado numa análise farmacocinética populacional que incluiu 183 doentes com cancro avançado, na qual 73 doentes tinham compromisso renal ligeiro e 29 doentes tinham compromisso renal moderado, o compromisso renal ligeiro e moderado não tiveram qualquer efeito na farmacocinética do palbociclib. A farmacocinética de palbociclib não foi estudada em doentes que requerem hemodiálise.

#### *Etnia*

Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, os valores da  $AUC_{\text{inf}}$  e da  $C_{\text{max}}$  de palbociclib foram 30% e 35% superiores, respetivamente, em participantes Japoneses comparado com participantes não Asiáticos após uma dose oral única. No entanto, este resultado não foi reproduzido de forma consistente em estudos subsequentes em doentes com cancro da mama avançado Japoneses ou Asiáticos após doses múltiplas. Com base numa análise de dados cumulativos da farmacocinética, da segurança e da eficácia em populações Asiáticas e não Asiáticas, não é considerado necessário qualquer ajuste posológico baseado na raça Asiática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os resultados sobre órgãos-alvo principais após administração de doses únicas e/ou repetidas incluíram efeitos hematolinfopoiéticos e os órgãos reprodutores masculinos, em ratos e cães e efeitos sobre os ossos e incisivos em crescimento ativo apenas em ratos. Estas toxicidades sistémicas foram geralmente observadas para exposições clinicamente relevantes baseadas na AUC. Foi estabelecida uma reversão, que variou entre parcial e total, dos efeitos nos sistemas hematolinfopoiético, reprodutor masculino e nos dentes incisivos, ao passo que o efeito nos ossos não reverteu após um período de 12 semanas sem administração do medicamento. 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  $\geq 4$  vezes a exposição clínica humana baseada na  $C_{\text{max}}$ .

#### Carcinogenicidade

A carcinogenicidade do palbociclib foi avaliada num estudo realizado em ratinhos transgénicos com uma duração de 6 meses e num estudo em ratos com uma duração de 2 anos. Palbociclib foi não carcinogénico em ratinhos transgénicos com doses até 60 mg/kg/dia (Nível de Efeito Não Observado [NOEL], aproximadamente 11 vezes a exposição clínica em humanos baseado na AUC). Os resultados neoplásicos relacionados com o palbociclib nos ratos incluíram um aumento da incidência de tumores nas células da micróglia no sistema nervoso central dos machos com doses de 30 mg/kg/dia. Não foram observados resultados neoplásicos nos ratos fêmea com nenhuma dose até 200 mg/kg/dia. O NOEL para efeitos de carcinogenicidade relacionada com o palbociclib foi de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a exposição clínica em humanos baseado na AUC) e de 200 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a exposição clínica em humanos baseado na AUC) em machos e fêmeas, respetivamente. A relevância do resultado neoplásico nos ratos macho para os seres humanos é desconhecida.

#### Genotoxicidade

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

Palbociclib induziu micronúcleos através de um mecanismo aneugénico em células de ovário de hamster chinês *in vitro* e na medula óssea de ratos macho com doses  $\geq 100 \text{ mg/kg/dia}$ . 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 o 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, respectivamente).

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, densidade e motilidade espermáticas menores e diminuição da secreção. Estes resultados foram observados em ratos e/ou cães para exposições  $\geq 9$  vezes ou subterapêuticas comparado com a exposição clínica humana baseado na AUC, respectivamente. 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, respectivamente. Apesar destes resultados nos órgãos reprodutores masculinos, não se constataram efeitos no acasalamento ou na fertilidade de ratos macho para os níveis de exposição projetados de 13 vezes a exposição clínica humana baseada 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 foi fetotóxico em fêmeas prenhas. Foi observado em ratos um aumento da incidência de uma alteração esquelética (aumento da incidência de uma costela presente na sétima vértebra cervical) com  $\geq 100$  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 alterações 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 baseada na AUC). A exposição fetal e a transferência através da placenta propriamente ditas não foram examinadas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Crospovidona  
Ácido ascórbico  
Sílica anidra coloidal  
Estearato de magnésio

#### Revestimento

*Palbociclib Viatris 75 mg*  
Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Triacetina (E 1518)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro preto (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E 1518)

Laca de alumínio de carmim de índigo (E132)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E 1518)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

18 meses

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de OPA/Alu/PVC/Alu com 21 ou 63 comprimidos revestidos por película e blisters de calendário com 21 comprimidos revestidos por película.

Blisters de dose unitária de OPA/Alu/PVC/Alu com 21x1 ou 63x1 comprimidos revestidos por película.

Frascos de HDPE branco opaco com um fecho com rosca de polipropileno branco opaco resistente à abertura por crianças e selagem por indução de alumínio com dessecante com 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

### Palbociclib Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película

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

### Palbociclib Viatris 100 mg comprimidos revestidos por película

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

### Palbociclib Viatris 125 mg comprimidos revestidos por película

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

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

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) 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(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Hungria

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

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

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (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 COMPRIMIDOS (BLISTERS E FRASCO)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viartis 75 mg comprimidos revestidos por película  
palbociclib

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

Cada comprimido contém 75 mg de palbociclib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos revestidos por película  
63 comprimidos revestidos por película  
21x1 comprimidos revestidos por película  
63x1 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película

**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**

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

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

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

EU/1/26/2039/001	21 comprimidos (blister)
EU/1/26/2039/002	63 comprimidos (blister)
EU/1/26/2039/003	21 comprimidos (blister de dose unitária)
EU/1/26/2039/004	63 comprimidos (blister de dose unitária)
EU/1/26/2039/005	21 comprimidos (blister de calendário)
EU/1/26/2039/006	100 comprimidos (frasco)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Palbociclib Viartis 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 PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 75 MG COMPRIMIDOS (com embalagem exterior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película  
palbociclib

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

Cada comprimido contém 75 mg de palbociclib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película  
100 comprimidos revestidos por película

**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**

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

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

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

EU/1/26/2039/006      100 comprimidos (frasco)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER – 75 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA – 75 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

**BLISTER DE CALENDÁRIO – 75 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 75 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sáb, Dom

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR – 100 MG COMPRIMIDOS (BLISTERS E FRASCO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatrix 100 mg comprimidos revestidos por película  
palbociclib

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

Cada comprimido contém 100 mg de palbociclib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos revestidos por película  
63 comprimidos revestidos por película  
21×1 comprimidos revestidos por película  
63×1 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película

**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**

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

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

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

EU/1/26/2039/007	21 comprimidos (blister)
EU/1/26/2039/008	63 comprimidos (blister)
EU/1/26/2039/009	21 comprimidos (blister de dose unitária)
EU/1/26/2039/010	63 comprimidos (blister de dose unitária)
EU/1/26/2039/011	21 comprimidos (blister de calendário)
EU/1/26/2039/012	100 comprimidos (frasco)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Palbociclib Viartis 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 PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 100 MG COMPRIMIDOS (com cartonagem exterior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatrix 100 mg comprimidos revestidos por película  
palbociclib

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

Cada comprimido contém 100 mg de palbociclib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película  
100 comprimidos revestidos por película

**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**

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

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

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

EU/1/26/2039/012      100 comprimidos (frasco)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER – 100 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMEO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA – 100 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

**BLISTER DE CALENDÁRIO – 100 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 100 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sáb, Dom

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR – 125 MG COMPRIMIDOS (BLISTERS E FRASCO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatrix 125 mg comprimidos revestidos por película  
palbociclib

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

Cada comprimido contém 125 mg de palbociclib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos revestidos por película  
63 comprimidos revestidos por película  
21×1 comprimidos revestidos por película  
63×1 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película

**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**

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

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

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

EU/1/26/2039/013	21 comprimidos (blister)
EU/1/26/2039/014	63 comprimidos (blister)
EU/1/26/2039/015	21 comprimidos (blister de dose unitária)
EU/1/26/2039/016	63 comprimidos (blister de dose unitária)
EU/1/26/2039/017	21 comprimidos (blister de calendário)
EU/1/26/2039/018	100 comprimidos (frasco)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Palbociclib Viartis 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 125 MG COMPRIMIDOS (com cartonagem exterior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimidos revestidos por película  
palbociclib

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

Cada comprimido contém 125 mg de palbociclib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película  
100 comprimidos revestidos por película

**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**

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

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

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

EU/1/26/2039/018      100 comprimidos (frasco)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER – 125 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA –125 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib Viatriis 125 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatriis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

**BLISTER DE CALENDÁRIO – 125 MG COMPRIMIDOS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palbociclib 125 mg comprimidos  
palbociclib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viartis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg, Ter, Qua, Qui, Sex, Sáb, Dom

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto Informativo: Informação para o doente

**Palbociclib Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película**  
**Palbociclib Viatris 100 mg comprimidos revestidos por película**  
**Palbociclib Viatris 125 mg comprimidos revestidos por película**  
palbociclib

**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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não incluídos neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Palbociclib Viatris e para que é utilizado**

Palbociclib Viatris 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.

Palbociclib Viatris 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 Palbociclib Viatris**

##### **Não tome Palbociclib Viatris**

- se tem alergia ao palbociclib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- o uso de preparações contendo hipericão, um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão ligeira e a ansiedade, deve ser evitado enquanto estiver a tomar Palbociclib Viatris.

##### **Advertências e precauções**

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

Palbociclib Viatris 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 Palbociclib Viatris.

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

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

Palbociclib Viatris pode causar coágulos de sangue nas veias. Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver sinais ou sintomas de coágulos de sangue nas veias, tais como dor ou rigidez, inchaço e vermelhidão da perna (ou braço) afetada, dor no peito, falta de ar ou sensação de atordoamento.

Palbociclib Viatris pode causar inflamação dos pulmões grave ou potencialmente fatal durante o tratamento que pode resultar em morte. Informe imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde se tiver quaisquer novos sintomas ou o agravamento dos sintomas existentes, incluindo:

- dificuldade em respirar ou falta de ar
- tosse seca
- dor no peito

### **Crianças e adolescentes**

Palbociclib Viatris não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos).

### **Outros medicamentos e Palbociclib Viatris**

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

Em particular, os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de ocorrência de efeitos indesejáveis com Palbociclib Viatris:

- 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 indesejáveis quando administrados com Palbociclib Viatris:

- Quinidina, geralmente utilizada para tratar problemas do ritmo do coração.
- Colquicina, utilizada para tratar a gota.
- Pravastatina, sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina 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 efetividade de Palbociclib Viatris:

- Carbamazepina e fenitoína, utilizadas para tratar convulsões ou crises epilépticas.

- 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.

### **Palbociclib Viatris com alimentos e bebidas**

Os comprimidos de Palbociclib Viatris podem ser tomados com ou sem alimentos.

Evite a ingestão de toranja e sumo de toranja enquanto estiver a tomar Palbociclib Viatris pois podem aumentar os efeitos indesejáveis de Palbociclib Viatris.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Não deve tomar Palbociclib Viatris se estiver grávida.

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar Palbociclib Viatris.

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 com potencial para engravidar 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 as mulheres e 14 semanas para os homens.

#### Amamentação

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

#### Fertilidade

Palbociclib pode diminuir a fertilidade nos homens.

Assim, os homens poderão ponderar a preservação de esperma antes de tomarem Palbociclib Viatris.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A fadiga é um efeito indesejável muito frequente de Palbociclib Viatris. Caso se sinta invulgarmente cansada, tome especial cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

### **Palbociclib Viatris contém lactose**

Este medicamento 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 Palbociclib Viatris**

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 Palbociclib Viatris é de 125 mg tomados uma vez por dia durante 3 semanas seguido de 1 semana sem tomar Palbociclib Viatris. O seu médico vai dizer-lhe quantos comprimidos de Palbociclib Viatris deve tomar.

Se sentir determinados efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar Palbociclib Viatris (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”), 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 Palbociclib Viatris uma vez por dia, todos os dias à mesma hora com ou sem alimentos.

Engula o comprimido inteiro com um copo de água. Não mastigue ou esmague os comprimidos. Não parta os comprimidos ao meio antes de engolir. Nenhum comprimido deve ser ingerido se estiver partido, rachado ou de alguma forma não intacto.

### **Se tomar mais Palbociclib Viatris do que deveria**

Se tomou demasiado Palbociclib Viatris, 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 Palbociclib Viatris**

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 Palbociclib Viatris**

Não pare de tomar Palbociclib Viatris a não ser 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 indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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.
- dificuldade em respirar, tosse seca ou dor no peito, o que pode ser um sinal de inflamação dos pulmões.
- uma perna inchada e dorida, dor no peito, falta de ar, respiração rápida ou batimento cardíaco rápido, pois podem ser sinais de coágulos de sangue nas veias (podem afetar até 1 em cada 10 indivíduos).

Outros efeitos indesejáveis de Palbociclib Viatris podem incluir:

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 indivíduos)**

- Infecções
- 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
- Fraqueza
- Febre
- Alterações nos valores das análises sanguíneas ao fígado
- Pele seca

**Efeitos indesejáveis 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
- Alteração do paladar (disgeusia)
- Sangramento do nariz
- Vermelhidão, dor, descamação, inchaço e formação de bolhas nas palmas das mãos e/ou solas dos pés (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar [SEPP])
- Resultado anormal numa análise ao sangue relacionada com os rins (nível elevado de creatinina no sangue)

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 indivíduos)**

- Inflamação da pele que causa manchas escamosas e avermelhadas e que ocorre, possivelmente, em conjunto com dor nas articulações e febre (lúpus eritematoso cutâneo [LEC]).
- Uma reação cutânea que provoca manchas ou placas vermelhas na pele que podem ter a aparência de um alvo ou “olho de boi” com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

**5. Como conservar Palbociclib Viatris**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no 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 Palbociclib Viatris

- A substância ativa é palbociclib. Palbociclib Viatris comprimidos revestidos por película é fornecido em dosagens diferentes:
  - Palbociclib Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido contém 75 mg de palbociclib.
  - Palbociclib Viatris 100 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido contém 100 mg de palbociclib.
  - Palbociclib Viatris 125 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido contém 125 mg de palbociclib.

- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, crospovidona, ácido ascórbico, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio (ver secção 2 “Palbociclib Viatris contém lactose”).

Película de revestimento:

Palbociclib Viatris 75 mg: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E 1518), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E 1518), laca de alumínio de carmim de índigo (E132), óxido de ferro amarelo (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E 1518), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172).

### Qual o aspeto de Palbociclib Viatris e conteúdo da embalagem

#### Palbociclib 75 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido roxo, revestido por película, redondo, biconvexo e com extremidades biseladas com um diâmetro de, aproximadamente, 9,6 mm, com “V” gravado numa das faces do comprimido e “PL1” na outra face.

#### Palbociclib 100 mg comprimidos revestido por película

Um comprimido verde, revestido por película, oval, biconvexo e com extremidades biseladas com dimensões de, aproximadamente, 14,4 mm x 7,4 mm, com “V” gravado numa das faces do comprimido e “PL2” na outra face.

#### Palbociclib 125 mg comprimidos revestidos por película

Um comprimido roxo, revestido por película, oval, biconvexo e com extremidades biseladas com dimensões de, aproximadamente, 15,5 mm x 8,4 mm, com “V” gravado numa das faces do comprimido e “PL3” na outra face.

#### Conteúdo da embalagem

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg e 125 mg estão disponíveis em:

- Embalagens de blister de OPA/Alu/PVC/Alu de 21 ou 63 comprimidos; Embalagens de blister de dose unitária de OPA/Alu/PVC/Alu de 21×1 ou 63×1 comprimidos e embalagens de blister de calendários de 21 comprimidos.
- Frasco de HDPE branco opaco com um fecho com rosca de polipropileno branco opaco resistente à abertura por crianças e selagem por indução de alumínio com dessecante contendo 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva\***

Viatriis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark\***

Viatriis ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti\***

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge\***

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich\***

Viatriis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**

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

**Polska**

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

**France\***

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatriis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland\***

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija\***

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland\***

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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