1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IBRANCE 75 mg cápsulas
Cada cápsula contém 75 mg de palbociclib.

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém 56 mg de lactose (mono-hidratada).

IBRANCE 100 mg cápsulas
Cada cápsula contém 100 mg de palbociclib.

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém 74 mg de lactose (mono-hidratada).

IBRANCE 125 mg cápsulas
Cada cápsula contém 125 mg de palbociclib.

Excipientes com efeito conhecido
Cada cápsula contém 93 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

IBRANCE 75 mg cápsulas
Cápsula opaca com o corpo cor de laranja claro (com "PBC 75" impresso a branco) e a cabeça cor de laranja claro (com "Pfizer" impresso a branco). O comprimento da cápsula é de 18,0 ± 0,3 mm.

IBRANCE 100 mg cápsulas
Cápsula opaca com o corpo cor de laranja claro (com "PBC 100" impresso a branco) e a cabeça cor de caramelo (com "Pfizer" impresso a branco). O comprimento da cápsula é de 19,4 ± 0,3 mm.

IBRANCE 125 mg cápsulas
Cápsula opaca com o corpo cor de caramelo (com "PBC 125" impresso a branco) e a cabeça cor de caramelo (com "Pfizer" impresso a branco). O comprimento da cápsula é de 21,7 ± 0,3 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Posologia

A dose recomendada é de 125 mg de palbociclib uma vez por dia durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento (Esquema 3 semanas /1 semana) para perfazer um ciclo completo de 28 dias. O tratamento com IBRANCE 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 associação 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 de fulvestrant. Antes do início do tratamento com palbociclib em associação a fulvestrant e durante a sua duração, as mulheres pré-/peri-menopáusicas devem ser tratadas com agonistas da LHRH, de acordo com a prática clínica local.

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

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

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

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

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

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

O hemograma completo deve ser monitorizado antes do início da terapêutica com IBRANCE, no início de cada ciclo, bem como no Dia 15 dos primeiros 2 ciclos e conforme indicação clínica.

Nas 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 IBRANCE recomenda-se uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 1000/mm^3$ e uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/mm^3$.

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

Grau CTCAE	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico.
Grau 3[a]	<u>Dia 1 do ciclo:</u> Suspender IBRANCE, até recuperação para Grau ≤2, e repetir a monitorização do hemograma completo dentro de 1 semana. Após ter recuperado para Grau ≤2, iniciar o próximo ciclo com a *mesma dose*. <u>Dia 15 dos primeiros 2 ciclos:</u> Se no Dia 15 for observado Grau 3, continuar com a *dose atual* de IBRANCE 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. Considerar a redução de dose em casos de recuperação prolongada (>1 semana) da neutropenia de Grau 3 ou neutropenia de Grau 3 recorrente no Dia 1 dos ciclos posteriores.
CAN de Grau 3[b] (<1000 a 500/mm^3) + Febre ≥38,5 ºC e/ou infeção	A qualquer momento: Suspender IBRANCE até recuperação para Grau ≤2. Retomar com a próxima dose inferior.
Grau 4[a]	A qualquer momento: Suspender IBRANCE até recuperação para Grau ≤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

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

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

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

Grau CTCAE	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico.
Toxicidade não hematológica de Grau ≥3 (se persistente apesar de tratamento médico)	Suspender até os sintomas se resolverem para: • Grau ≤1; • Grau ≤2 (se não for considerado um risco em termos de segurança para a 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).

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

<u>Populações especiais</u>

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

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico de IBRANCE em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classes A e B de Child-Pugh). Nas doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh), a dose recomendada de IBRANCE 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 IBRANCE em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina [CrCl] ≥15 ml/min). Nas doentes que requerem hemodiálise, os dados disponíveis são insuficientes para que se possa apresentar qualquer recomendação sobre ajuste posológico nesta população de doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Não existe utilização relevante de IBRANCE na população pediátrica para o tratamento do cancro da mama. A eficácia de IBRANCE 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

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

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

4.3 Contraindicações

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

Utilização de preparações contendo hipericão (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mulheres pré-/peri-menopáusicas
É obrigatória a ablação ovárica ou supressão ovárica com um agonista da LHRH quando se administra IBRANCE 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 IBRANCE, quando tomado em associação com a terapêutica endócrina.

Nos estudos clínicos (PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3), 1,4% das doentes tratadas com IBRANCE 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 IBRANCE deve ser interrompido imediatamente e as doentes avaliadas. O tratamento com IBRANCE deve ser descontinuado permanentemente em doentes com DPI ou pneumonite grave (ver secção 4.2).

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

Foi comunicada uma taxa superior de infeções em doentes tratadas com IBRANCE nos estudos clínicos aleatorizados comparativamente às doentes tratadas no respetivo braço comparador. Ocorreram infeções de Grau 3 e Grau 4 em, respetivamente, 5,6% e 0,9% das doentes tratadas com IBRANCE em qualquer associação (ver secção 4.8).

As doentes devem ser monitorizadas quanto a sinais e sintomas de infeção e tratadas conforme for clinicamente apropriado (ver 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 IBRANCE (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
IBRANCE 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
IBRANCE 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 IBRANCE para 75 mg uma vez por dia. Quando o inibidor potente for interrompido, a dose de IBRANCE 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 a 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 contracetivo altamente eficaz durante o tratamento com IBRANCE (ver secção 4.6).

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

Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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 a 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 IBRANCE diminuiu a AUC_{inf} e a C_{max} de palbociclib em 32% e 11%, respetivamente, em relação a uma dose única de 125 mg de IBRANCE administrada isoladamente. Não é necessário ajuste posológico para indutores moderados da CYP3A (ver secção 4.4).

Efeito dos agentes redutores de ácido

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

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

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

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_{inf} e da C_{max} 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, everolímus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus e tacrolímus) poderá ter de ser reduzida quando coadministrada com IBRANCE, pois IBRANCE pode aumentar a sua exposição.

Interações medicamentosas entre palbociclib e letrozol

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

Efeito do tamoxifeno na exposição ao palbociclib

Dados de um estudo de interações medicamentosas com participantes saudáveis do sexo masculino indicou que as exposições 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 contracetivos orais

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

Estudos *in vitro* com transportadores

Considerando 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, dabigatrano, colquicina) ou da BCRP (por ex., pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina, sulfassalazina) pode aumentar o seu efeito terapêutico e as reações adversas. Considerando dados *in vitro*, palbociclib pode inibir a captação do transportador de catiões 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 rabdomiólise, 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 contracetivos adequados (por ex., contraceção de dupla barreira) durante a terapêutica e durante, pelo menos, 3 ou 14 semanas após a conclusão da terapêutica para mulheres e homens, respetivamente (ver secção 4.5).

Gravidez

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas mais frequentes (≥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 ≥3 mais frequentes (≥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 IBRANCE em estudos clínicos aleatorizados, independentemente da associação.

Ocorreu interrupção permanente devido a uma reação adversa em 5,2% das doentes a receber IBRANCE 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 sobrevivência geral (*overall survival* – 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 (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10) e pouco frequentes (≥ 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

Classe de sistemas de órgãos **Frequência** **Termo preferido[a] (TP)**	**Todos os graus n (%)**	**Grau 3 n (%)**	**Grau 4 n (%)**
Infeções e infestações			
Muito frequentes			
Infeções[b]	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes			
Neutropenia[c]	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leucopenia[d]	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anemia[e]	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Trombocitopenia[f]	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
Frequentes			
Neutropenia febril	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes			
Apetite diminuído	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Doenças do sistema nervoso			
Frequentes			
Disgeusia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Afeções oculares			
Frequentes			
Visão turva	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Aumento da secreção lacrimal	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Olho seco	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vasculopatias			
Frequentes			
Tromboembolismo venoso[j]	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Frequentes			
Epistaxe	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
DPI/pneumonite[i]	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes			
Estomatite[g]	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)
Vómitos	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Muito frequentes			
Erupção cutânea[h]	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A

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

Classe de sistemas de órgãos **Frequência** **Termo preferido[a] (TP)**	**Todos os graus n (%)**	**Grau 3 n (%)**	**Grau 4 n (%)**
Xerose cutânea	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Frequentes			
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pouco frequentes			
Lúpus eritematoso cutâneo	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes			
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)
Exames complementares de diagnóstico			
Muito frequentes			
ALT aumentada	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST aumentada	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
Frequentes			
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.

[a] Os TP estão listados de acordo com o MedDRA 17.1.
[b] Infeções inclui todos os TP que fazem parte da Classe de Sistemas de Órgãos "Infeções e infestações".
[c] Neutropenia inclui os seguintes TP: neutropenia, número de neutrófilos diminuído.
[d] Leucopenia inclui os seguintes TP: leucopenia, número de leucócitos diminuído.
[e] Anemia inclui os seguintes TP: anemia, concentração de hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído.
[f] Trombocitopenia inclui os seguintes TP: trombocitopenia, número de plaquetas diminuído.
[g] Estomatite inclui os seguintes TP: estomatite aftosa, queilite, glossite, glossodinia, ulceração da boca, inflamação das mucosas, dor na boca, mal-estar orofaríngeo, dor orofaríngea, estomatite.
[h] Erupção cutânea inclui os seguintes TP: erupção cutânea, erupção maculopapulosa, erupção pruriginosa, erupção eritematosa, erupção papulosa, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea tóxica.
[i] DPI/pneumonite inclui quaisquer TP notificados que fazem parte da consulta MedDRA padronizada para doença pulmonar intersticial (estreita).
[j] Tromboembolismo venoso inclui os seguintes TP: embolia pulmonar, embolia, trombose venosa profunda, embolia periférica, trombose.

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

	Ibrance + Letrozol ou Fulvestrant			**Braços de comparador***		
Alterações laboratoriais	**Todos os graus %**	**Grau 3 %**	**Grau 4 %**	**Todos os graus %**	**Grau 3 %**	**Grau 4 %**
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
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 IBRANCE, 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 ≥3 foi de 7 dias ao longo dos 3 estudos clínicos aleatorizados.

Foi comunicada neutropenia febril em 0,9% das doentes a receber IBRANCE 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 IBRANCE no programa clínico global.

População pediátrica

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 de 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:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosinacinases, 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 de 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 a 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 de 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. 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: IBRANCE em associação com letrozol

A eficácia de palbociclib em associação com letrozol *versus* letrozol mais placebo foi avaliada num estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos realizado com mulheres com cancro da mama 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* ≤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 derrames extensos 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, enquanto 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 apenase 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.

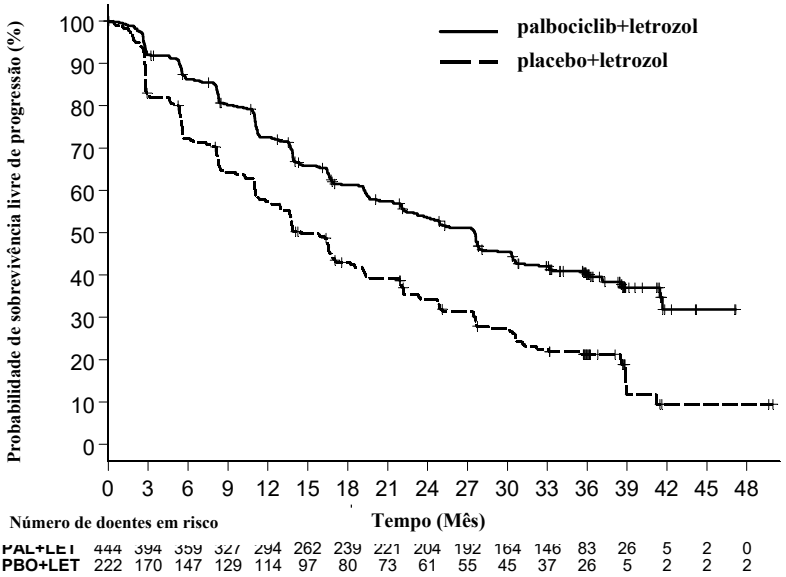
Tabela 6. PALOMA-2 (população com intenção de tratar) - Resultados de eficácia baseados nas datas de *cut-off* primária e atualizada

	Análise primária (*Cut-off* de 26 de fevereiro de 2016)		**Análise atualizada (*Cut-off* de 31 de maio de 2017)**	
	IBRANCE mais letrozol (N = 444)	**Placebo mais letrozol (N = 222)**	**IBRANCE mais letrozol (N = 444)**	**Placebo mais letrozol (N = 222)**
Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador				
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)
Hazard ratio [(IC 95%) e valor de p]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo comité independente				
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)
Hazard ratio [(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	
OR* [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)
OR* (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)
CBR* [% (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 0,67 [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 plabociclib 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**	
	IBRANCE mais letrozol (N = 214)	**Placebo mais letrozol (N = 110)**	**IBRANCE 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).

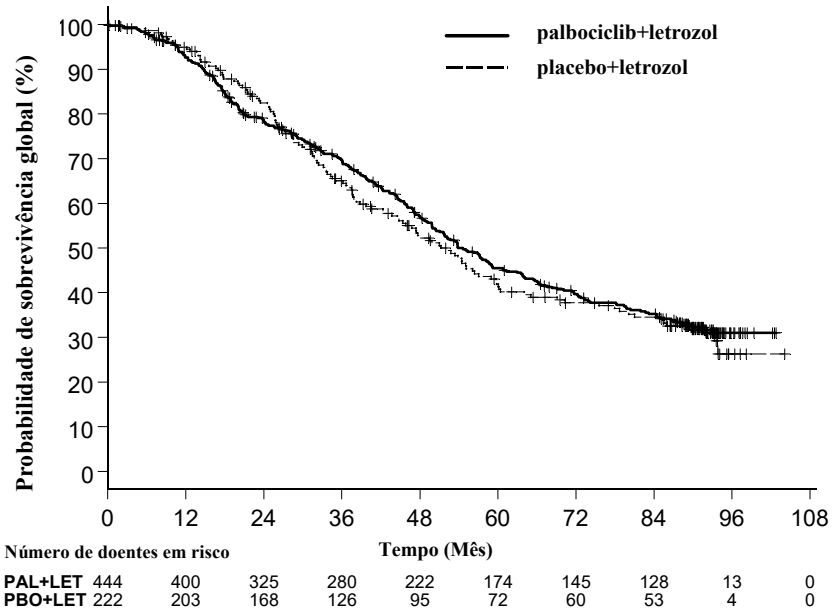
Os resultados da análise da OS final do estudo PALOMA-2 estão apresentados na Tabela 8. Após um tempo de seguimento mediano de 90 meses, os resultados da OS final não foram estatisticamente significativos. A curva de *Kaplan-Meier* da OS é apresentada na Figura 2.

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

Sobrevivência global (OS) final (*Cut-off* de 15 de novembro de 2021)		
	IBRANCE 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)
Hazard ratio (IC de 95%) e valor de *p*[†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755[†*]	

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: IBRANCE em associação com fulvestrant

A eficácia de palbociclib em associação com fulvestrant *versus* fulvestrant mais placebo foi avaliada num estudo internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos realizado com mulheres com cancro da mama localmente avançado HR positivo, HER2 negativo não passível de resseção ou radioterapia com intenção curativa ou mestástico, 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 derrames extensos 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 (α=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.

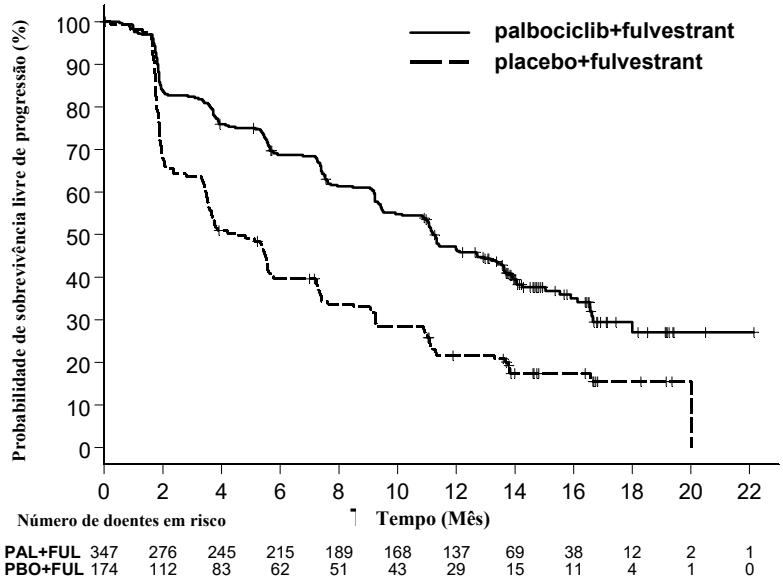
Os resultados dos dados da sobrevivência livre de progressão (PFS) e da OS final avaliados pelo investigador no estudo PALOMA-3 são apresentados na Tabela 9. As curvas de *Kaplan-Meier* relevantes são apresentadas nas Figuras 3 e 4, respetivamente.

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

	Análise atualizada (*Cut-off* 23 de outubro de 2015)	
	IBRANCE mais fulvestrant (N=347)	**Placebo mais fulvestrant (N=174)**
Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
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)
Hazard ratio (IC 95%) e valor de *p*	0,497 (0,398;0,620), *p*<0,000001	
Parâmetros de avaliação secundários		
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)
Sobrevivência geral (OS) final (*cut-off* 13 de abril de 2018)		
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)
Hazard ratio (IC 95%) e valor p[†]	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.
[†] valor p unilateral do teste de log-rank estratificado por envolvimento visceral de doença metastática e sensibilidade a terapêutica endócrina anterior segundo a aleatorização.

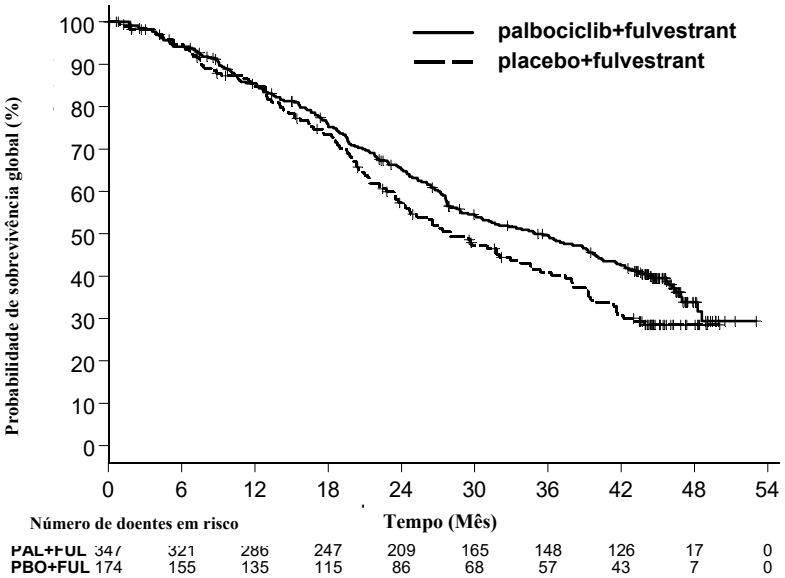
Figura 3. Curva de *Kaplan-Meier* da sobrevivência livre de progressão (avaliação pelo investigador, população com intenção de tratar) – estudo PALOMA-3 (*cut-off* 23 de outubro de 2015)



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-/peri-menopáusicas (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 ≥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–2 (população com intenção de tratar)

	Doença visceral		**Doença não visceral**	
	IBRANCE mais fulvestrant (N=206)	**Placebo mais fulvestrant (N=105)**	**IBRANCE 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 ≥10 pontos em relação a *baseline* nas escalas de pontuação da dor. A associação de palbociclib a 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).

<u>População pediátrica</u>

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 considerando 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 IBRANCE em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do carcinoma da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Efeito dos alimentos

A absorção e a exposição a palbociclib foram muito baixas em aproximadamente 13% da população em jejum. A ingestão de alimentos aumentou a exposição a palbociclib neste pequeno subgrupo da população, mas não alterou a exposição a palbociclib no resto da população para uma extensão clinicamente relevante. Comparado com palbociclib administrado após jejum noturno, a AUC_{inf} e a C_{max} de palbociclib aumentaram 21% e 38% quando este foi administrado com alimentos com teor elevado de gordura, 12% e 27% quando administrado com alimentos com teor baixo de gordura e 13% e 24% quando foram ingeridos alimentos com teor moderado de gordura, 1 hora antes e 2 horas após a dose de palbociclib nos três casos. Além disso, a ingestão de alimentos reduziu significativamente a variabilidade interindividual e intraindividual da exposição a palbociclib. Com base nestes resultados, palbociclib deve ser tomado com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

A ligação *in vitro* de palbociclib a proteínas plasmáticas humanas foi de cerca de 85%, sem dependência da concentração. A fração não ligada (f_u) média de 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 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 de palbociclib.

Eliminação

A média geométrica da depuração oral aparente (CL/F) de palbociclib foi de 63 l/h, e a média da semivida de eliminação plasmática foi de 28,8 horas em doentes com cancro da mama avançado. Em 6 participantes saudáveis do sexo masculino a quem foi dada uma dose única oral de palbociclib[^{14}C], uma mediana de 92% da dose radioativa total administrada foi recuperada em 15 dias; as fezes (74% da dose) 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
Considerando uma análise 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 a palbociclib e a idade e o peso corporal não tiveram um efeito clinicamente importante na exposição a palbociclib.

População pediátrica
A exposição a palbociclib em crianças, adolescentes e jovens adultos com tumores sólidos r/r foi semelhante entre os grupos etários (≤ 6 anos, > 6 a < 12 anos, ≥ 12 a < 18 anos e ≥ 18 anos de idade) ao longo do intervalo de dose de 55-95 mg/m^2 (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^2, 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 farmacocinético em participantes com diversos graus de função hepática indicam que a exposição a 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 a 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 ≤ limite normal superior [LNS] e aspartato aminotransferase [AST] > LNS ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LNS e qualquer valor de AST), o compromisso hepático ligeiro não teve qualquer efeito na farmacocinética de palbociclib.

Compromisso renal
Dados de um estudo farmacocinético em participantes com diversos graus de função renal indicam que

a exposição a palbociclib total (AUC_{inf}) aumentou 39%, 42% e 31% com compromisso renal ligeiro (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), moderado (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) e grave (CrCl < 30 ml/min), respetivamente, relativamente a participantes com função renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min). O pico da exposição a palbociclib (C_{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 de palbociclib. A farmacocinética de palbociclib não foi estudada em doentes que requerem hemodiálise.

Etnia
Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, os valores da AUC_{inf} e da C_{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 ≥4 vezes a exposição clínica humana baseada na C_{max}.

Carcinogenicidade

A carcinogenicidade de 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 baseada na AUC). Os resultados neoplásicos relacionados com 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 palbociclib foi de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a exposição clínica em humanos baseada na AUC) e de 200 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a exposição clínica em humanos baseada 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 ≥100 mg/kg/dia. A exposição de

animais ao nível sem efeitos observáveis para aneugenicidade foi aproximadamente 7 vezes a exposição clínica humana baseada 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 baseada 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 baseada na AUC, respetivamente).

Considera-se que palbociclib tem o potencial para comprometer a função reprodutora e a fertilidade dos homens, com base nos resultados não clínicos em ratos e cães. Os resultados relacionados com 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 ≥ 9 vezes ou subterapêuticas comparado com a exposição clínica humana baseada na AUC, respetivamente. Foi observada reversibilidade parcial dos efeitos nos órgãos reprodutores masculinos em ratos e cães após um período de 4 e 12 semanas sem toma de dose, respetivamente. Apesar destes resultados nos órgãos reprodutores masculinos, não se constataram efeitos no acasalamento 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 ≥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 baseada 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

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Glicolato de amido sódico tipo A
Sílica anidra coloidal
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

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

Tinta de impressão

Goma laca
Dióxido de titânio (E171)
Hidróxido de amónio (solução 28%)
Propilenoglicol
Simeticone

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE/PVC/Al com 7 cápsulas (uma cápsula por alvéolo). Cada embalagem contém 21 cápsulas (3 blisters por embalagem) ou 63 cápsulas (9 blisters por embalagem).
Frascos de HDPE com um fecho de PP contendo 21 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

IBRANCE 75 mg cápsulas
EU/1/16/1147/001
EU/1/16/1147/002
EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg cápsulas
EU/1/16/1147/003
EU/1/16/1147/004
EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg cápsulas
EU/1/16/1147/005
EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

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

Data da primeira autorização: 09 de novembro de 2016
Data da última renovação: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2024

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