Ibrance®
palbociclibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Ibrance®
Nome genérico: palbociclibe

APRESENTAÇÕES

Ibrance® 75 mg, 100 mg ou 125 mg em embalagens contendo 21 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de Ibrance® 75 mg, 100 mg ou 125 mg contém o equivalente a 75 mg, 100 mg ou 125 mg de palbociclibe, respectivamente.
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e cápsula de gelatina dura (gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

Wyeth®

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ibrance® (palbociclibe) é indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo, em combinação com terapia endócrina:

- com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou
- com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo 1: Estudo randomizado de Fase 1/2 de Ibrance® em combinação com letrozol (PALOMA-1)
A eficácia de palbociclibe foi avaliada em um estudo randomizado, aberto, multicêntrico de palbociclibe mais letrozol *versus* letrozol isolado, com mulheres pós-menopausa com câncer de mama avançado ER-positivo e HER2-negativo que não receberam tratamento sistêmico prévio para a doença avançada (PALOMA-1).

O estudo foi composto por uma parte de Fase 1 limitada (N = 12), projetada para confirmar a segurança e a tolerabilidade da combinação de palbociclibe mais letrozol, seguida por uma parte randomizada de Fase 2 (N = 165), destinada a avaliar a eficácia e a segurança de palbociclibe em combinação com letrozol, em comparação com letrozol isolado, no tratamento de primeira linha de mulheres pós-menopausa com câncer de mama avançado ER-positivo, HER2-negativo.

A randomização foi estratificada de acordo com o local da doença (visceral *versus* somente óssea *versus* outros) e intervalo livre de doença (>12 meses desde o final do tratamento adjuvante até a recorrência da doença *versus* ≤12 meses do final do tratamento adjuvante até a recorrência da doença ou doença avançada *de novo*).

As características clínicas e demográficas das pacientes na avaliação inicial eram, em geral, equilibradas entre os braços do estudo no que se refere à idade, raça, locais da doença, estágio e terapias prévias. A Tabela 1, abaixo, apresenta um resumo detalhado das características clínicas e demográficas na avaliação inicial.

Tabela 1. Resumo das características clínicas e demográficas na avaliação inicial por tipo de tratamento – Estudo 1 (população com intenção de tratar)

Parâmetro	palbociclibe mais letrozol (N = 84)	letrozol (N = 81)
Idade (anos)		
Mediana (mín., máx.)	62,5 (41, 89)	64,0 (38, 84)
<65 [n (%)]	47 (56,0)	42 (51,9)
≥65 [n (%)]	37 (44,0)	39 (48,1)
Status de desempenho ECOG [n (%)]		
0	46 (54,8)	45 (55,6)
1	38 (45,2)	36 (44,4)
Local da doença* [n (%)]		
Visceral	39 (46,4)	40 (49,4)
Óssea apenas	17 (20,2)	14 (17,3)
Outros	28 (33,3)	27 (33,3)
Intervalo livre de doença* [n (%)]		
>12 meses desde o final do tratamento adjuvante até a recorrência da doença	37 (44,1)	36 (44,4)
≤12 meses desde o final do tratamento adjuvante até a recorrência da doença ou doença avançada *de novo*	47 (56,0)	45 (55,6)
Terapia sistêmica prévia [n (%)]		
Não	44 (52,4)	37 (45,7)
Sim	40 (47,6)	44 (54,3)

Tabela 1. Resumo das características clínicas e demográficas na avaliação inicial por tipo de tratamento – Estudo 1 (população com intenção de tratar)

Parâmetro	palbociclibe mais letrozol (N = 84)	letrozol (N = 81)
Quimioterapia [n (%)]	34 (40,5)	37 (45,7)
Antraciclina	26 (31,0)	25 (30,9)
Taxano	12 (14,3)	14 (17,3)
Outros	34 (40,5)	37 (45,7)
Terapia anti-hormonal [n (%)]	27 (32,1)	28 (34,6)
Tamoxifeno	24 (28,6)	24 (29,6)
Inibidor de aromatase	14 (16,7)	12 (14,8)
Anastrozol	8 (9,5)	11 (13,6)
Exemestano	4 (4,8)	2 (2,5)
Letrozol	2 (2,4)	1 (1,2)
Outros	2 (2,4)	0

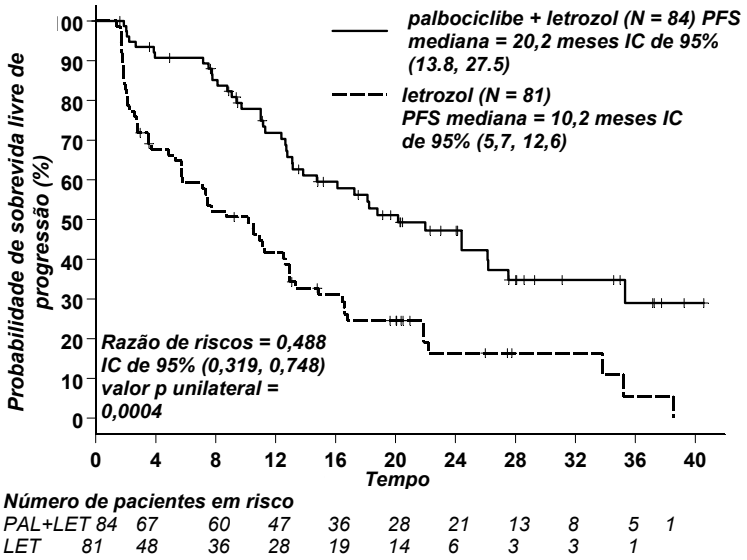
*Com base na randomização
Abreviações: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = grupo de estudo de oncologia do leste; Máx. = máximo; Mín. = mínimo; N/n = número de pacientes.

O *endpoint* primário do estudo, a sobrevida livre de progressão (PFS - progression-free survival), foi avaliado pelo investigador de acordo com o critério de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versão 1.0.

A PFS mediana (mPFS) das pacientes no braço de palbociclibe mais letrozol foi de 20,2 meses (intervalo de confiança de 95% [IC]: 13,8; -27,5) e 10,2 meses (IC de 95%: 5,7; -12,6) para pacientes do braço de letrozol isolado. A razão de riscos observada (HR – hazard ratio) foi de 0,488 (IC de 95%: 0,319; -0,748) em favor de palbociclibe mais letrozol, com um teste *log-rank* unilateral estratificado de valor $p = 0,0004$.

Os resultados da eficácia primária foram obtidos na análise de PFS final de todas as pacientes randomizadas para Estudo 1 (vide Figura 1 abaixo).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de progressão (Fase 2, Avaliação do Investigador, População com Intenção de Tratar)



IC = intervalo de confiança; LET = letrozol; N = número de pacientes; PAL = palbociclibe; PFS = sobrevida livre de progressão.

Estudo 2 – Estudo randomizado de Fase 3 de Ibrance® em combinação com letrozol (PALOMA-2)[5,6]

A eficácia de palbociclibe em combinação com letrozol, versus placebo mais letrozol, foi avaliada em um estudo internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, de grupo paralelo, conduzido com mulheres com câncer de mama avançado ou metastático ER-positivo, HER2-negativo (PALOMA-2), que não receberam tratamento sistêmico prévio para sua doença avançada.

Um total de 666 mulheres na pós-menopausa foram randomizadas a 2:1 para o braço de palbociclibe mais letrozol ou para o braço de placebo mais letrozol e estratificadas de acordo com o local da doença (visceral, não visceral), com o intervalo livre de doença desde o final do tratamento (neo)adjuvante até recorrência da doença (metastática de novo, ≤12 meses desde o final do tratamento adjuvante até recorrência da doença, >12 meses desde o final do tratamento adjuvante até recorrência da doença) e com o tipo de tratamentos antineoplásicos (neo) adjuvantes (terapia hormonal prévia, sem terapia hormonal prévia). As pacientes com doença visceral disseminada sintomática e avançada, que correm risco de complicações potencialmente fatais em curto prazo (incluindo pacientes com efusões não controladas [pleural, pericárdica, peritoneal], linfangite pulmonar e mais de 50% de envolvimento hepático) não eram qualificáveis para inclusão no estudo.

As pacientes continuaram a receber o tratamento designado até a progressão objetiva da doença, deterioração sintomática, toxicidade intolerável, morte ou retirada de consentimento, o que ocorresse primeiro. O cruzamento entre os braços de tratamento não foi permitido.

As pacientes foram combinadas quanto a características demográficas e clínicas da doença na avaliação inicial, entre o braço de palbociclibe mais letrozol e o braço de placebo mais letrozol. A idade mediana das pacientes inscritas neste estudo era de 62 anos (faixa de variação de 28-89). 48,3% das pacientes tinham recebido quimioterapia e 56,3% receberam terapia anti-hormonal prévia no cenário neo (adjuvante) anterior a seu diagnóstico de câncer de mama avançado, ao passo que 37,2% das pacientes não receberam terapia sistêmica prévia no cenário (neo) adjuvante. A maioria das pacientes (97,4%) tinha doença metastática na avaliação inicial; 22,7% das pacientes tinham apenas doença óssea e 49,2% das pacientes tinham doença visceral.
O *endpoint* primário do estudo (PFS) foi avaliado pelo investigador de acordo com o RECIST, versão 1.1. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR), duração da resposta (DR), taxa de benefício clínico (CBR), sobrevida global (OS), segurança, pontuações EQ-5D e mudança na qualidade de vida (QoL) relacionada à saúde avaliada usando o questionário FACT-B.

O estudo cumpriu o objetivo primário de melhora do PFS. A HR estimada foi de 0,576 (IC de 95%: 0,463; 0,718) em favor de palbociclibe mais letrozol, com um teste *log-rank* unilateral estratificado de valor p <0,000001. A mPFS foi de 24,8 meses (IC de 95%: 22,1; não estimável [NE]), para pacientes no braço de palbociclibe mais letrozol, e de 14,5 meses (IC de 95%: 12,9; 17,1), no braço de placebo mais letrozol. O efeito do tratamento da combinação no PFS também foi respaldado por uma análise independente de radiografias com uma HR estimada de 0,653 (IC de 95%: 0,505; 0,844).

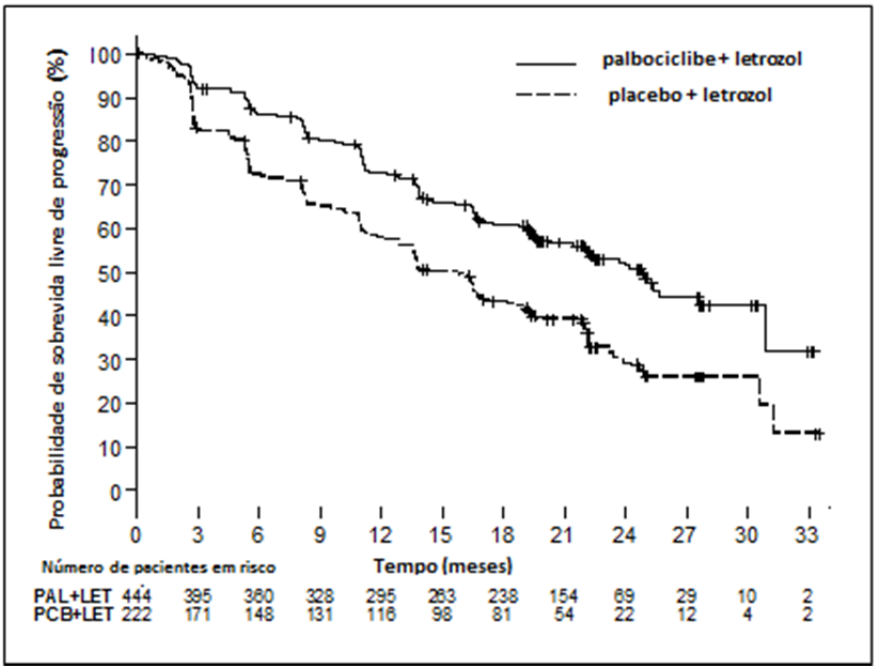
Na Tabela 2, estão resumidos os dados de eficácia do estudo PALOMA-2 e a curva Kaplan-Meier para o PFS é exibida na Figura 2.

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

	Data de corte: 26-01-2016	
	Ibrance® mais letrozol (N=444)	**Placebo mais letrozol (N=222)**
Sobrevida livre de progressão		
Avaliação do investigador, número de eventos (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)
Mediana [meses (IC de 95%)	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)
Razão de riscos (IC de 95%) e valor p unilateral	0,576 (0,46; 0,72), p<0,000001	
Análise radiográfica independente, número de eventos (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)
Mediana [meses (IC de 95%)	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)
Razão de riscos (IC de 95%) e valor p unilateral	0,653 (0,505; 0,84), p=0,000532	
Parâmetros secundários de eficácia (avaliação do investigador)		
ORR (IC de 95%)	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)
ORR (doença mensurável) [% (IC de 95%)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)
CBR [% (IC de 95%)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; TORR = taxa de resposta objetiva; CBR = taxa de benefício clínico.
Os resultados dos *endpoints* secundários são baseados em respostas confirmadas e não confirmadas, de acordo com o RECIST 1.1.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador, população com intenção de tratar) – Estudo PALOMA-2



PAL=palbociclibe; LET=letrozol; PCB=placebo.

Tabela 3: Resultados de eficácia em doença visceral e não visceral do estudo PALOMA-2 (população com intenção de tratar)

	Doença visceral		**Doença não visceral**	
	Ibrance®	**Placebo**	**Ibrance®**	**Placebo**

	mais letrozol (N=214)	mais letrozol (N=110)	mais letrozol (N=230)	mais letrozol (N=112)
ORR (IC de 95%)	58,9 (52,0; 65,5)	45,5 (35,9; 55,2)	34,8 (28,6; 41,3)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, mediana [meses (faixa de variação)]	5,4 (2,0; 19,5)	4,1 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,3)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta objetiva baseada em respostas confirmadas e não confirmadas de acordo com os critérios RECIST 1.1; TTR = tempo até a primeira resposta tumoral.

Uma série de análises pré-especificadas de PFS por sub-grupo foi realizada com base nas características demográficas e clínicas da doença na avaliação inicial, para investigar a consistência interna do efeito do tratamento. Observou-se uma redução no risco de progressão da doença, ou morte, no braço de palbociclibe mais letrozol em todos os subgrupos individuais de pacientes definidos por fatores de estratificação e características da avaliação inicial. Isto foi evidente em pacientes com metástase visceral (HR de 0,67 [IC de 95%: 0,50; 0,89], mPFS: 19,2 versus 12,9 meses) ou sem metástase visceral (HR de 0,48 [IC de 95%: 0,34; 0,67], mPFS: não atingida [NR] versus 16,8 meses) e pacientes apenas com doença óssea (HR de 0,36 [IC de 95%: 0,22; 0,59], mPFS: NR versus 11,2 meses) ou sem doença apenas óssea (HR de 0,65 [IC de 95%: 0,51; 0,84], mPFS: 22,2 versus 14,5 meses). De maneira similar, observou-se uma redução no risco de progressão da doença ou morte no braço de palbociclibe mais letrozol em 512 pacientes cujos tumores foram positivos para a expressão da proteína Rb por imuno-histoquímica (IHC) (HR de 0,531 [IC de 95%: 0,42, 0,68], mPFS de 24,2 meses em comparação com 13,7 meses). A redução do risco de progressão da doença ou morte a favor do braço de palbociclibe mais letrozol não foi estatisticamente significativa nos 51 pacientes cujos tumores foram negativos para a expressão da proteína Rb por IHC (HR de 0,675 [IC de 95%: 0,31, 1,48], mPFS de NR em comparação com 18,5 meses).

Uma análise do *endpoint* composto de tempo para deterioração (TTD), no questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B), definido como o tempo entre a avaliação inicial e a primeira ocorrência de diminuição de ≥7 pontos nas pontuações do FACT-B, foi conduzida com base nos métodos de análise de sobrevida, usando um modelo de risco proporcional de Cox e um teste *long-rank*. Nenhuma diferença estatisticamente significativa no TTD foi observada nas pontuações totais do FACT-B entre o braço de palbociclibe mais letrozol e o braço de placebo mais letrozol (HR de 1,042 [IC de 95%: 0,838; 1,295]; valor unilateral p = 0,663.

Estudo 3: Estudo randomizado de Fase 3 de Ibrance® em combinação com fulvestranto

A eficácia de palbociclibe em combinação com fulvestranto *versus* placebo mais fulvestranto foi avaliada em um estudo internacional, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de grupo paralelo conduzido com mulheres com câncer de mama avançado HR-positivo, HER2-negativo, independentemente de seu status menopáusico, cuja doença progrediu após terapia endócrina prévia.

Um total de 521 mulheres em pré/pós-menopausa, cujas doenças progrediram durante, ou dentro de, 12 meses após conclusão do tratamento endócrino adjuvante ou durante, ou dentro de, 1 mês após o tratamento endócrino para doença avançada, foram randomizadas a 2:1 para o braço de palbociclibe mais fulvestranto ou para o placebo mais fulvestranto e estratificadas de acordo com sensibilidade à terapia hormonal documentada em tratamento prévio, status menopáusico ao entrar no estudo (pré/peri versus pós-menopausa) e presença de metástases viscerais. As mulheres pré/perimenopáusicas receberam gosserrelina agonista do LHRH. As pacientes com doença visceral disseminada sintomática e avançada/metastática, que correm risco de complicações potencialmente fatais em curto prazo (incluindo pacientes com efusões não controladas [pleural, pericárdica, peritoneal], linfangite pulmonar e mais de 50% de envolvimento hepático) não eram qualificáveis para inscrição no estudo.

As pacientes continuaram a receber o tratamento designado até a progressão objetiva da doença, deterioração sintomática, toxicidade intolerável, morte ou retirada de consentimento, o que ocorresse primeiro. O cruzamento entre os braços de tratamento não foi permitido.

As pacientes foram equilibradas quanto a características prognósticas e demográficas da avaliação inicial entre o braço de palbociclibe mais fulvestranto e o braço de placebo mais fulvestranto. A maioria das pacientes em cada braço de tratamento era branca, com idade média de 57 anos (variando entre 29 e 88 anos), sensibilidade documentada à terapia hormonal prévia e estava em pós-menopausa. Aproximadamente 20% estavam em

pré/perimenopausa. Todas as pacientes haviam recebido terapia sistêmica prévia e a maioria, em cada braço de tratamento, havia recebido um regime quimioterápico anterior. Mais da metade (62%) apresentou um status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 60% teve metástases viscerais, e 60% tinha recebido mais de 1 terapia endócrina anterior para o diagnóstico primário.

O *endpoint* primário do estudo (PFS) foi avaliado pelo investigador de acordo com o critério RECIST versão 1.1. Análises complementares de PFS foram baseadas em uma revisão radiológica central independente. Os *endpoints* secundários incluíram ORR, DOR, CBR, OS segurança, mudança na QoL e TTD. Os resultados relatados por pacientes, incluindo QoL global e dor, foram medidos usando o questionário de qualidade de vida (QLQ-C30) da *Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e o questionário *Breast Cancer Module* (BR23).

O estudo atingiu o *endpoint* primário de avaliação de prolongamento da PFS avaliado pelo investigador na análise interina baseada em 82% dos eventos PFS planejados na análise final; os resultados ultrapassaram o limite de eficácia Haybittle-Peto pré-especificado (α = 0,00135), demonstrando um prolongamento estatisticamente significativo na PFS e um efeito terapêutico clinicamente relevante.

A HR estimada da análise estratificada foi 0,422 (IC de 95%: 0,318; 0,560; p<0,000001 unilateral) em favor do palbociclibe mais fulvestranto.

A mPFS foi de 9,2 meses (IC de 95%: 7,5), no braço de palbociclibe mais fulvestranto, e de 3,8 meses (IC de 95%: 3,5; -5,5), no braço de placebo mais fulvestranto.

Tabela 4: Resultados de eficácia – *Endpoints* primários (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

	Análise interina		**Análise final**		**Análise atualizada**	
	(Data de corte: 05-12-2014)		**(Data de corte: 16-03-2015)**		**(Data de corte: 23-10-2015)**	
	Ibrance® mais fulvestranto	**Placebo mais fulvestranto**	**Ibrance® mais fulvestranto**	**Placebo mais fulvestranto**	**Ibrance® mais fulvestranto**	**Placebo mais fulvestranto**
	(N = 347)	**(N = 174)**	**(N = 347)**	**(N = 174)**	**(N = 347)**	**(N = 174)**
Sobrevida livre de progressão						
PFS mediana [meses, (IC de 95%)]	9,2 (7,5; NE)	3,8 (3,5; 5,5)	9,5 (9,2;11,0)	4,6 (3,5;5,6)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Razão de riscos [(IC de 95%), valor p]	0,422 (0,318; 0,560), p<0,000001		0,461 (0,360; 0,591), p<0,0001		0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	

IC = intervalo de confiança; PFS = sobrevida livre de progressão.

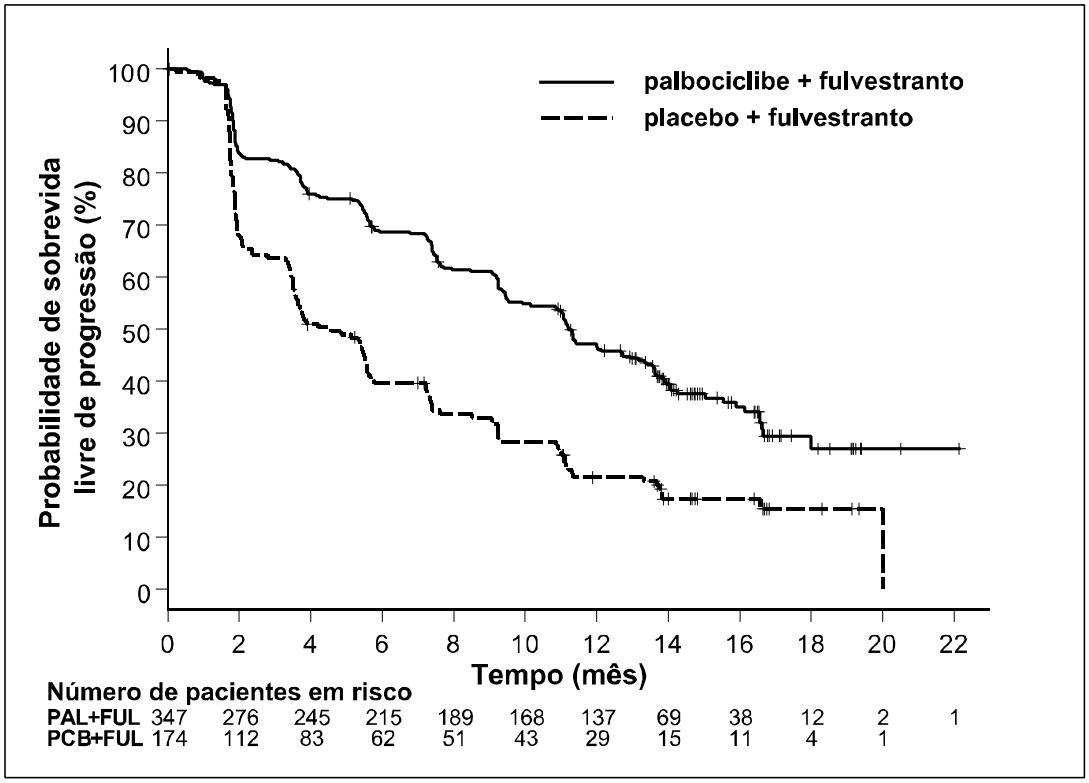
Tabela 5: Resultados de eficácia – *Endpoints* secundários (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

	Análise interina		**Análise final**		**Análise atualizada**	
	(Data de corte: 05-12-2014)		**(Data de corte: 16-03-2015)**		**(Data de corte: 23-10-2015)**	
	Ibrance® mais fulvestranto	**Placebo mais fulvestranto**	**Ibrance® mais fulvestranto**	**Placebo mais fulvestranto**	**Ibrance® mais fulvestranto**	**Placebo mais fulvestranto**
	(N = 347)	**(N = 174)**	**(N = 347)**	**(N = 174)**	**(N = 347)**	**(N = 174)**
ORR [% (IC de 95%)]	20,2 (16,1; 24,1)	11,5 (7,2; 17,2)	24,2 (19,8; 29,1)	13,8 (9,0; 19,8)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)

ORR de doença mensurável [% (IC de 95%)]	26,1 (21,0; 31,8)	14,5 (9,1; 21,5)	31,3 (25,8; 37,3)	17,4 (11,5; 24,8)	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (IC de 95%)]	41,5 (36,3; 46,9)	21,8 (15,9; 28,7)	68,3 (63,1; 73,2)	39,7 (32,3; 47,3)	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

Os resultados foram baseados nas respostas confirmadas e não confirmadas.
CBR = taxa de benefício clínico; IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva.

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador, população com intenção de tratar) - estudo PALOMA-3 (data de corte 23-10-2015)



FUL = fulvestranto; PAL = palbociclibe; PCB = placebo.

Wyeth®

Tabela 6. Resultados de eficácia em doença visceral e não visceral do estudo PALOMA-3 (população com intenção de tratar)

	Doença visceral		Doença não visceral	
	Ibrance® mais fulvestranto (N=206)	**Placebo mais fulvestranto (N=105)**	**Ibrance® mais fulvestranto (N=141)**	**Placebo mais fulvestranto (N=69)**
ORR [%, (IC de 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 (faixa de variação)]	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 pacientes; IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta objetiva baseada em respostas confirmadas e não confirmadas, de acordo com o RECIST 1.1; TTR = tempo até a primeira resposta do tumor.

O prolongamento da PFS no braço de palbociclibe mais fulvestranto também foi demonstrado em subgrupos individuais de pacientes, o que corrobora a consistência interna de achados de benefícios de PFS do estudo, e foi corroborado por uma análise de auditoria de revisão central independente e cega (BICR) de amostra aleatória conduzida em 40,5% (N = 211) dos 521 pacientes randomizados.

As mulheres na pré/perimenopausa foram inscritas no estudo e receberam o antagonista de LHRH gosserrelina por, pelo menos, quatro semanas antes e em toda a duração do Estudo 2.

O braço de palbociclibe mais fulvestranto demonstrou benefício clínico similar na população de pacientes na pré/perimenopausa (HR = 0,435 [IC de 95%: 0,228-0,831]) e população pós-menopausa (HR = 0,409 [IC de 95%: 0,298-0,560]). De maneira similar, a mPFS para o braço de palbociclibe mais fulvestranto foi de 9,5 meses (IC de 95%: 7,2-NE) no cenário pré/perimenopausa *versus* 9,2 meses (IC de 95%: 7,5-NE) no cenário pós-menopausa; enquanto que a mPFS no braço de placebo mais fulvestranto foi de 5,6 meses (IC de 95%: 1,8; NE) no cenário pré/perimenopausa *versus* 3,7 meses (IC de 95%: 3,5; -5,5) no cenário pós-menopausa. Os sintomas relatados pelas pacientes foram avaliados usando o EORTC QLQ-C30 e o EORTC QLQ-BR23. Um total de 335 pacientes no braço de palbociclibe mais fulvestranto e 166 pacientes no braço de placebo mais fulvestranto concluíram o questionário na visita de avaliação inicial e, pelo menos, em uma visita pós-avaliação inicial.

Os resultados da comparação do estado de saúde global/QoL entre o braço de palbociclibe mais fulvestranto contra o braço de fulvestranto mais placebo mostraram uma diferença estatisticamente significativa em favor do braço que contém palbociclibe mais fulvestranto comparado com o braço de placebo mais fulvestranto (-0,9 [IC de 95%: -2,5; 0,7] *versus* -4,0 [IC de 95%: -6,3; 1,7], respectivamente; valor p bilateral = 0,0313). Além disso, uma comparação em relação ao funcionamento emocional também mostrou uma diferença estatisticamente significativa em favor do braço de palbociclibe mais fulvestranto comparado com o braço de placebo mais fulvestranto (2,7 [IC de 95%: 1,1; 4,3] *versus* -1,9 [IC de 95%: -4,2; 0,5], respectivamente; valor p bilateral = 0,0016) (dados não ajustados para comparações múltiplas).

O tempo para deterioração (TTD) foi pré-definido como tempo entre a avaliação inicial e a primeira ocorrência de aumento ≥10 de pontos da avaliação inicial nas pontuações de sintomas de dores. A adição de palbociclibe a fulvestranto resultou em um benefício de sintoma, retardando significativamente o TTD em pontuações de sintomas de dores comparado com o placebo mais fulvestranto (mediana de 8 meses versus 2,8 meses; HR de 0,64 [IC de 95%: 0,49; 0,85]; p<0,001).

Referências

1. Cadoo KA, Gucalp A, Traina TA. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy 2014:6 123–133
2. Finn RS, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole *versus* letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16:25-35
3. Turner NC, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373:209-219
4. Clark AS, et al. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. JAMA Oncol. 2016 Feb;2(2):253-60

5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016;375:1925-1936.
6. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439.
7. Turner NC, et al. Treatment Postprogression in Women With Endocrine-Resistant HR+ HER2– Advanced Breast Cancer Who Received Palbociclib Plus Fulvestrant in PALOMA-3. Poster presented at SABCS 2016 (Abstract P4-22-06)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas
O palbociclibe é administrado por via oral e é um inibidor de molécula pequena reversível e altamente seletivo das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6. A ciclina D1 e a CDK4/6 são vias de sinalização *downstream* múltiplas que levam à proliferação celular. Pela inibição de CDK4/6, o palbociclibe reduziu a proliferação celular, bloqueando a progressão da célula de G1 para a fase S do ciclo celular. Testes de palbociclibe em um painel de linhagens de células de câncer de mama molecularmente perfiladas revelaram alta eficácia contra câncer de mama luminal, particularmente câncer da mama com receptor de estrogênio (ER) positivo. Análises mecanísticas revelaram que a combinação de palbociclibe com agentes antiestrogênio aumentou a reativação da proteína retinoblastoma (Rb) por meio da inibição da fosforilação do Rb, resultando em sinalização de E2F reduzida e interrupção do crescimento. A interrupção do crescimento intensificada nas linhagens de células de câncer de mama de ER-positivo tratadas com palbociclibe e agentes antiestrogênio é acompanhada pelo aumento da senescência celular, resultando em uma interrupção contínua no ciclo celular após a remoção do medicamento e aumento do tamanho da célula associado a um fenótipo senescente. Estudos *in vivo* com modelo de xenoenxerto do câncer da mama ER-positivo derivado de paciente (HBCx-34) demonstraram que a combinação de palbociclibe e letrozol melhorou, de maneira ainda mais pronunciada, a inibição da fosforilação do Rb, a sinalização *downstream* e o crescimento tumoral dose-dependente. Isso confirma a contribuição da interrupção de crescimento associada à senescência como um mecanismo associado à eficácia antitumoral da combinação palbociclibe/antagonista ER em modelos de câncer de mama ER-positivo.
Na presença ou ausência de um antiestrogênico, as células da medula óssea tratadas com palbociclibe não se tornaram senescentes e retomaram a proliferação após a retirada do palbociclibe, consistente com a quiescência farmacológica. As células de câncer de mama *in vitro*, por outro lado, se tornaram senescentes após o tratamento com palbociclibe ou antiestrogênio com efeitos aditivos em combinação e permaneceram contidas na presença de antiestrogênio.

Propriedades Farmacocinéticas
A farmacocinética de palbociclibe foi caracterizada em pacientes com tumores sólidos que incluíam câncer de mama avançado e em indivíduos sadios.

Absorção
O tempo para $C_{máx}$ ($T_{máx}$) de palbociclibe está geralmente entre 6 a 12 horas após administração oral. A biodisponibilidade absoluta média de palbociclibe após uma dose oral de 125 mg é de 46%. Na faixa de variação de dosagem de 25 mg a 225 mg, a AUC e $C_{máx}$ aumentam de forma proporcional à dose em geral. O estado de equilíbrio foi obtido em 8 dias após repetição da dosagem de uma vez ao dia. Com a repetição da administração de uma vez ao dia, o palbociclibe se acumula a uma razão de acúmulo mediana de 2,4 (faixa de variação de 1,5-4,2).

Efeito de alimentos: A absorção e a exposição ao palbociclibe foram muito baixas em cerca de 13% da população na condição de jejum. A ingestão de alimentos aumentou a exposição ao palbociclibe nesse pequeno subconjunto da população, mas não alterou a exposição ao palbociclibe no restante da população a um grau clinicamente relevante. Portanto, a ingestão de alimentos reduziu a variabilidade da exposição ao palbociclibe entre os participantes, o que corrobora a administração de Ibrance® com alimentos.

Comparado a palbociclibe administrado sob condições de jejum noturno, a AUC_{inf} e a $C_{máx}$ de palbociclibe aumentaram em 21% e 38% quando administrado com alimentos de alto teor de gordura, em 12% e 27% quando administrado com alimentos de baixo teor de gordura, e em 13% e 24% quando alimentos com teor moderado de

gordura foram ingeridos uma hora antes e duas horas após a administração de palbociclibe. Além disso, a ingestão de alimentos reduziu, de maneira significativa, a variabilidade inter e intra participantes na exposição ao palbociclibe. Com base nesses resultados, o palbociclibe deve ser tomado com alimentos.

Efeito do medicamento na elevação do pH gástrico: Em um estudo com indivíduos sadios, a coadministração de uma dose única de 125 mg de Ibrance® com doses múltiplas do inibidor de bomba de prótons (PPI) rabeprazol com ingestão de alimentos diminuiu a $C_{máx}$ de palbociclibe em 41%, mas limitou o impacto sobre AUC_{inf} (diminuição de 13%), quando comparada com uma dose única de 125 mg de Ibrance® administrado isoladamente. Diante do efeito reduzido sobre o PH gástrico de antagonistas de receptor H2 e antiácidos locais comparados a PPIs, prevê-se que o efeito dessas classes de agentes redutores de ácido durante a exposição a palbociclibe, com ingestão de alimentos, seja mínimo. Com o paciente alimentado, não há efeito clinicamente relevante de PPIs, antagonistas de receptor H2 ou antiácidos locais na exposição a palbociclibe. Em outro estudo com indivíduos sadios, a coadministração em jejum de uma dose única de 125 mg de Ibrance® com doses múltiplas do PPI rabeprazol em jejum diminuiu a AUC_{inf} e $C_{máx}$ em 62% e 80%, respectivamente, quando comparado a uma dose única de 125 mg de Ibrance® administrada isoladamente.

Distribuição
A ligação de palbociclibe a proteínas do plasma humano *in vitro* foi de ~85%, sem dependência de concentração numa faixa de variação de concentração de 500 ng/mL a 5.000 ng/mL. A fração média não ligada (f_u) de palbociclibe no plasma humano *in vivo* aumentou incrementalmente com piora da função hepática. Não houve tendência obvia no f_u médio de palbociclibe no plasma humano *in vivo* com piora da função renal A média geométrica do volume de distribuição aparente (V_z/F) foi de 2.583 (26%) L.

Metabolismo
Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que palbociclibe sofre extenso metabolismo hepático em humanos. Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de [^{14}C]palbociclibe em humanos, as principais vias metabólicas primárias para palbociclibe envolveram oxidação e sulfonação, com acilação e glucuronidação contribuindo como vias secundárias. O palbociclibe foi a principal entidade circulante derivada de medicamento no plasma. O principal metabólito circulante foi um conjugado glucuronida de palbociclibe, embora ele tenha representado somente 1,5% da dose administrada nas excreções. A maior parte do material foi excretado como metabólitos. Nas fezes, o conjugado de ácido sulfâmico do palbociclibe foi o principal componente relacionado ao medicamento, responsável por 25,8% da dose administrada. Estudos *in vitro* com hepatócitos humanos, frações cistosólicas e frações S9 hepáticas, e enzimas sulfotransferase recombinantes (SULT) indicaram que CYP3A e SULT2A1 são os principais envolvidos no metabolismo do palbociclibe.

Eliminação
A média geométrica do *clearance* oral aparente (CL/F) do palbociclibe foi 63,08 L/h e a meia-vida de eliminação plasmática média foi de 28,8 horas em pacientes com câncer de mama avançado. Em seis homens saudáveis que receberam dose única oral de [^{14}C]palbociclibe, uma mediana de 91,6% da dose radioativa total administrada foi recuperada em 15 dias; as fezes (74,1% da dose) foram a principal via de excreção, com 17,5% da dose recuperada na urina. A excreção de palbociclibe inalterado nas fezes e na urina foi 2,3% e 6,9% da dose administrada, respectivamente.

Idade, sexo e peso corporal
Com base na análise farmacocinética populacional em 183 pacientes com câncer (50 homens e 133 mulheres, com idades entre 22 e 89 anos e peso corporal entre 37,9 a 123 kg), o sexo não teve efeito na exposição ao palbociclibe, e idade e peso corporal não tiveram efeito clinicamente importante na exposição ao palbociclibe.

População pediátrica
A farmacocinética do palbociclibe não foi avaliada em pacientes com idade ≤18 anos.

População idosa
Dos 444 pacientes que receberam Ibrance® no Estudo 2, 181 pacientes (41%) tinham ≥65 anos de idade. Dos 347 pacientes que receberam Ibrance® no Estudo 3, 86 pacientes (24,8%) tinham ≥65 anos de idade. Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia do Ibrance® foi observada entre esses pacientes e pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática

Os dados de um estudo farmacocinético em indivíduos com diferentes graus de função hepática indicam que a exposição não ligada com palbociclibe (AUCinf não ligado) diminuiu 17% em indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A) e aumentou 34% e 77% em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B) e grave (Child-Pugh classe C), respectivamente, em relação a indivíduos com função hepática normal. Pico de palbociclibe em exposição não ligada (Cmax não ligada) aumentou 7%, 38% e 72% para insuficiência hepática leve, moderada e grave, respectivamente, em relação a indivíduos com função hepática normal.
Além disso, com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 183 pacientes com câncer avançado, onde 40 pacientes apresentaram comprometimento hepático leve com base na classificação do *Cancer National Institute* (NCI).
(bilirrubina total ≤ Limite superior de Normal (ULN) e Aspartato Aminotransferase (AST)> ULN, ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × ULN e qualquer AST), comprometimento hepático leve não teve efeito sobre a farmacocinética (PK) do palbociclibe.

Insuficiência renal
Os dados de um estudo farmacocinético em indivíduos com diferentes graus de função renal indicam que a exposição total ao palbociclibe (AUCinf) foi aumentada em 39%, 42% e 31% com insuficiência renal leve (60 mL/min≤CrCl<90mL/min), moderada (30 mL/min≤CrCl<60 mL/min) e grave (CrCl<30 mL/min), respectivamente, em relação a indivíduos com função renal normal (CrCl ≥90 mL/min).
Pico de exposição ao palbociclibe (Cmax) aumentou 17%, 12% e 15% para insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, em relação aos indivíduos com função renal normal.
Além disso, com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 183 pacientes com câncer avançado, em que 73 pacientes apresentaram insuficiência renal leve e 29 pacientes apresentaram insuficiência renal moderada, insuficiência renal leve e moderada não tiveram efeito sobre a PK do palbociclibe. A farmacocinética do palbociclibe não foi estudada em pacientes que necessitem de hemodiálise.

Raça asiática
Em um estudo farmacocinético em voluntários sadios, os valores AUC_{inf} e $C_{máx}$ do palbociclibe foram 30% e 35% maiores, respectivamente, em indivíduos japoneses, quando comparados com indivíduos não asiáticos após uma dose única oral. No entanto, essa descoberta não foi reproduzida consistentemente em estudos subsequentes em pacientes japoneses ou asiáticos com câncer de mama após administração múltipla. Com base em uma análise dos dados cumulativos de farmacocinética, segurança e eficácia em populações asiáticas e não asiáticas, não é considerado necessário um ajuste da dose com base na raça asiática.

Eletrofisiologia cardíaca
O efeito de palbociclibe no intervalo QT corrigido de frequência cardíaca (QTc) foi avaliado usando eletrocardiogramas (ECGs) controlado por tempo, avaliando a mudança na avaliação inicial e nos dados farmacocinéticos correspondentes em 77 pacientes com câncer de mama. O palbociclibe não prolongou o QTc em qualquer grau clinicamente relevante na dose diária recomendada de 125 mg (Esquema 3/1).

Dados de segurança pré-clínicos
Os achados primários de órgãos-alvo após dosagem única e/ou repetida incluíram efeitos sobre órgãos hematolinfopoiéticos e reprodutores masculinos em ratos e cachorros, e efeitos em ossos e incisivos com crescimento ativo somente em ratos. Estas toxicidades sistêmicas foram observadas, de modo geral, em exposições clinicamente relevantes com base na AUC. Estabeleceu-se reversão parcial, ou total, dos efeitos sobre o sistema hematolinfopoiético, sistemas reprodutores masculinos e dentes incisivos, ao passo que o efeito em ossos não foi revertido após um período sem dosagem de 12 semanas. Além disso, efeitos cardiovasculares (prolongamento de QTc, diminuição da frequência cardíaca e aumento no intervalo RR e na pressão arterial sistólica) foram identificados em cachorros por telêmetro em ≥4 vezes a exposição clínica em humanos, com base na $C_{máx}$.

Carcinogenicidade
Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com palbociclibe.

Genotoxicidade
O palbociclibe não foi mutagênico em um ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames) e não induziu aberrações cromossômicas estruturais no ensaio de aberração cromossômica de linfócito humano *in vitro*.

O palbociclibe induziu micronúcleos via mecanismo aneugênico em células de ovário de hamster chinês *in vitro* e na medula óssea de ratos machos em doses de ≥100 mg/kg/dia. O nível de efeito não observado para a aneugenicidade foi de aproximadamente sete vezes a exposição clínica em humanos, baseado na AUC.

Comprometimento de fertilidade
O palbociclibe não afetou o acasalamento ou fertilidade de ratas fêmeas testadas com até 300 mg/kg/dia (aproximadamente três vezes a exposição clínica em humanos baseada na AUC) e nenhum efeito adverso foi observado em tecidos reprodutivos femininos nos estudos de toxicidade de dose repetida de até 300 mg/kg/dia em ratos e 3 mg/kg/dia em cachorros (aproximadamente cinco e três vezes a exposição clínica em humanos na AUC, respectivamente).

Considera-se que palbociclibe tenha o potencial de prejudicar a função reprodutora e a fertilidade em homens com base nos achados não clínicos observados em ratos e cachorros. Os achados relacionados ao palbociclibe nos testículos, epidídimos, próstata e vesícula seminal incluíram redução no peso dos órgãos, atrofia ou degeneração, hipospermia, debris celulares intratubulares, menor motilidade e densidade de espermatozoides e secreção reduzida. Esses achados foram observados em ratos e/ou cachorros em exposições ≥9 vezes a exposição clínica em humanos, ou em comparações subterapêuticas, com base na AUC. A reversibilidade parcial dos efeitos nos órgãos reprodutivos masculinos foi observada em ratos e cachorros após um período de quatro e doze semanas sem administração, respectivamente. Apesar destas descobertas sobre o órgão reprodutor masculino, não houve nenhum efeito sobre o acasalamento ou sobre a fertilidade de ratos machos em níveis de exposição projetada de 13 vezes a exposição clínica em humanos, com base na AUC.

Toxicidade no desenvolvimento
O palbociclibe foi fetotóxico em fêmeas grávidas. Um aumento na incidência de uma variação esquelética (aumento da incidência de uma costela presente na sétima vértebra cervical) foi observado em ratas que receberam ≥100 mg/kg/dia. Observou-se em ratas peso corpóreo fetal reduzido em uma dose tóxica para a mãe, de 300 mg/kg/dia (três vezes a exposição clínica em humanos, com base na AUC), e foi observado em coelhas um aumento na incidência de variações esqueléticas, incluindo pequenas falanges nos membros dianteiros, em uma dose tóxica para a mãe, de 20 mg/kg/dia (quatro vezes a exposição clínica em humanos, com base na AUC). A exposição fetal real e a transferência de placenta cruzada não foram examinadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Ibrance® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao palbociclibe ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neutropenia
Observou-se contagens de neutrófilos reduzidas em estudos clínicos com Ibrance®. Em pacientes recebendo Ibrance® em combinação com letrozol (Estudo 1 e 2) ou fulvestranto (Estudo 3), uma redução na contagem de neutrófilos de Grau 3 e Grau 4 foi relatada em 56,1% e 10,6% das pacientes, respectivamente.
O tempo mediano para o primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (12-700 dias) e a duração mediana da neutropenia de Grau ≥3 foi de 7 dias em 3 estudos clínicos randomizados.

Deve-se monitorar o hemograma antes do início da terapia com Ibrance® e no início de cada ciclo, bem como no dia 15 dos dois primeiros ciclos e conforme indicação clínica.

Para pacientes que apresentaram, no máximo, uma neutropenia de Grau 1 ou 2 nos primeiros 6 ciclos, deve-se monitorar os hemogramas para os ciclos subsequentes a cada 3 meses, antes do início de um ciclo e conforme indicação clínica.

Wyeth®

Para pacientes que desenvolvem neutropenia de Graus 3 ou 4, recomenda-se a interrupção ou a redução da dosagem ou o adiamento do início dos ciclos de tratamento (vide item 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 8).

Doença pulmonar intersticial/pneumonite
Doença pulmonar intersticial (DPI) grave, com risco à vida ou fatal e/ou pneumonite podem ocorrer em pacientes tratados com inibidores da quinase dependente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluindo Ibrance® quando tomados em combinação com terapia endócrina.

Em ensaios clínicos, 1,4% dos pacientes tratados com Ibrance® apresentaram DPI/pneumonite de qualquer grau, 0,1% tiveram Grau 3 e nenhum Grau 4 ou casos fatais foram relatados. Casos adicionais de DPI/pneumonite foram observados no cenário pós-comercialização (vide item 9. Reações Adversas), com fatalidades relatadas.

Monitore os pacientes em busca de sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia). Em pacientes com sintomas respiratórios novos ou agravados e com suspeita de desenvolver DPI/pneumonite, interrompa Ibrance® imediatamente e avalie o paciente. Interrompa permanentemente Ibrance® em pacientes com DPI grave ou pneumonite.

Infecções
Como Ibrance® tem propriedades mielossupressivas, pode causar predisposição a infecções.

Infecções de qualquer grau foram relatadas em taxas mais altas em pacientes tratadas com Ibrance® mais letrozol ou fulvestranto (54,7%), em comparação às pacientes tratadas nos respectivos braços comparadores (36,9%). Infecções de Grau 3 e 4 ocorreram em 4,4% e 0,7%, respectivamente, em pacientes tratadas com Ibrance® em qualquer combinação, comparada às pacientes tratadas nos respectivos braços comparadores (2,5% e 0%, respectivamente).

Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção e tratar conforme clinicamente apropriado (vide item 9. Reações Adversas).

Os médicos devem orientar os pacientes para que relatem, imediatamente, quaisquer episódios de febre.

Ablação ovariana / supressão em mulheres na pré/perimenopausa
Ablação ovariana ou supressão com um agonista LHRH é mandatória quando mulheres na pre/perimenopausa tomam Ibrance® em combinação com um inibidor de aromatase, devido ao mecanismo de ação dos inibidores de aromatase. Palbociclibe em combinação com fulvestranto em mulheres na pre/perimenopausa só foi estudado em combinação com agonista LHRH.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade
Não houve efeito sobre o ciclo estral (ratas fêmeas) ou sobre o acasalamento e fertilidade em ratos em estudos não clínicos. Entretanto, não foram obtidos dados clínicos sobre fertilidade em mulheres. De acordo com os achados de segurança não clínico em tecidos reprodutivos masculinos, a fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com Ibrance® (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança Pré-Clínicos). Os homens devem considerar a preservação de esperma antes do início da terapia com Ibrance®.

Mulheres em idade fértil/gravidez
Não há estudos adequados e bem-controlados sobre o uso de Ibrance® em mulheres grávidas. Com base nos achados em animais e mecanismo de ação, o palbociclibe pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Em estudos com animais, o palbociclibe foi fetotóxico em dosagens tóxicas. Ibrance® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não estejam usando anticoncepcional.

Mulheres com potencial para engravidar devem fazer testes de gravidez antes do início do tratamento com Ibrance®.

As mulheres em idade fértil que estejam recebendo este medicamento, ou seus parceiros, devem usar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento e por, no mínimo, 21 dias ou 97 dias após a conclusão do tratamento para mulheres e homens, respectivamente.

Ibrance® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação
Não foram realizados estudos com humanos para avaliar o efeito de Ibrance® sobre a produção de leite, sua presença no leite materno ou seus efeitos sobre os lactentes. Não se sabe se o palbociclibe é excretado no leite humano. Pacientes que recebem palbociclibe não devem amamentar. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ibrance® e por 3 semanas após a última dose.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas
Não foram realizados estudos sobre o efeito do Ibrance® na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, os pacientes que apresentarem fadiga com o uso de Ibrance® devem ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Atenção: este medicamento contém LACTOSE. Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O palbociclibe é metabolizado principalmente pela CYP3A e enzima sulfotransferase (SULT), SULT2A1. *In vivo*, o palbociclibe é um inibidor tempo-dependente da CYP3A.

Agentes que podem elevar as concentrações plasmáticas de palbociclibe

Efeito dos inibidores da CYP3A
Os dados de um estudo de interações medicamentosas (IM) em voluntários sadios indicam que a coadministração de múltiplas doses de 200 mg de itraconazol com uma dose única de 125 mg de Ibrance® elevou a exposição total do palbociclibe área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até infinito (AUC_{inf}) e a máxima concentração plasmática observada, ($C_{máx}$) em cerca de 87% e 34%, respectivamente, em relação a uma dose única de 125 mg de Ibrance® administrada isoladamente. Deve-se evitar o uso concomitante de potentes inibidores da CYP3A incluindo, mas não limitado a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol e toranja ou suco de toranja (grapefruit).

Agentes que podem reduzir as concentrações plasmáticas de palbociclibe

Efeito dos indutores da CYP3A
Os dados de um estudo de IM em voluntários sadios indicam que a coadministração de múltiplas doses de 600 mg de rifampicina, um potente indutor de CYP3A, com uma dose única de 125 mg de Ibrance® reduziu a AUC_{inf} e a $C_{máx}$ de palbociclibe em 85% e 70%, respectivamente, em relação a uma dose única de 125 mg de Ibrance® administrada isoladamente. Os dados de um estudo de IM em voluntários sadios indicam que a coadministração de múltiplas doses diárias de 400 mg de modafinila, um indutor moderado da CYP3A, com uma dose única de 125 mg de Ibrance® reduziu a AUC_{inf} e a $C_{máx}$ de palbociclibe em 32% e 11%, respectivamente, em relação a uma dose única de 125 mg de Ibrance® administrada isoladamente.

Deve-se evitar o uso concomitante de potentes indutores da CYP3A, incluindo, mas não limitado a: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina e erva de São João.

A coadministração de um indutor moderado da CYP3A (modafinila) diminuiu a exposição plasmática do palbociclibe em voluntários sadios em 32%. Pode-se fazer uso concomitante de indutores moderados de CYP3A (por ex., bosentana, efavirenz, etravirina, modafinila e nafcilina) com Ibrance®, quando for inevitável. Não é necessário ajuste da dosagem.

Efeito de agentes redutores de ácido
Os dados de um estudo de IM em voluntários sadios indicaram que a coadministração de uma dose única de 125 mg de Ibrance® com múltiplas doses do inibidor da bomba de prótons (IBP) rabeprazol, com ingestão de alimentos, reduziu em 41% a $C_{máx}$ de palbociclibe, mas teve impacto limitado sobre a AUC_{inf} (redução de 13%), comparado a uma dose única de 125 mg de Ibrance® administrada isoladamente.

Face ao efeito reduzido sobre o pH gástrico dos antagonistas do receptor H2 e de antiácidos locais, comparado aos IBPs, com o paciente alimentado, não há efeito clinicamente relevante dos IBPs, antagonistas do receptor H2 ou antiácidos locais sobre a exposição ao palbociclibe.

Os dados de outro estudo de IM em voluntários sadios indicaram que a coadministração de uma dose única de Ibrance® com múltiplas doses de rabeprazol IBP, em jejum, reduziu a AUC_{inf} e a $C_{máx}$ de palbociclibe em 62% e 80%, respectivamente, quando comparado com uma dose única de 125 mg de Ibrance® administrada isoladamente.

Portanto, Ibrance® deve ser administrado com alimentos (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos de Ibrance® sobre outros medicamentos
O palbociclibe é um fraco inibidor tempo-dependente da CYP3A após dosagem diária de 125 mg no estado de equilíbrio, em humanos. Em um estudo de IM em voluntários sadios, a coadministração de midazolam com doses múltiplas de palbociclibe aumentou os valores de AUC_{inf} e a $C_{máx}$ de midazolam em 61% e 37%, respectivamente, quando comparados à administração isolada de midazolam. Pode ser necessário reduzir a dose de substratos CYP3A sensíveis com um índice terapêutico estreito (ex: alfentanila, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, everolimo, fentanila, pimozida, quinidina, sirolimo e tacrolimo) quando coadministrados com Ibrance®, uma vez que Ibrance® pode aumentar suas exposições.

In vitro, palbociclibe não é um inibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6, e não é um indutor de CYP1A2, 2B6, 2C8 e 3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Letrozol: Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama demonstraram que não houve interações medicamentosas entre palbociclibe e letrozol quando os 2 medicamentos foram administrados concomitantemente.

Fulvestranto: Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama demonstraram que não houve interações medicamentosas clinicamente relevantes entre palbociclibe e fulvestranto quando os 2 medicamentos foram administrados concomitantemente.

Gosserrelina: Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama demonstraram que não houve interações medicamentosas clinicamente relevantes entre palbociclibe e gosserrelina quando os 2 medicamentos foram administrados concomitantemente.

Tamoxifeno: Dados de um estudo de IM em voluntários homens, sadios, indicaram que as exposições ao palbociclibe foram comparáveis quando uma dose única de palbociclibe foi coadministrada com doses múltiplas de tamoxifeno e quando palbociclibe foi administrado isoladamente.

Estudos in vitro com transportadores
Avaliações *in vitro* indicam que palbociclibe tem um baixo potencial de inibição das atividades dos transportadores de fármacos P-glicoproteína (P-gp, sistematicamente), da proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP, sistematicamente), dos transportadores de ânions orgânicos (OAT)1, OAT3, dos transportadores de cátions orgânicos (OCT)2, dos polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3 e da bomba de exportação de sais biliares (BSEP) em concentrações clinicamente relevantes. Baseado em dados *in vitro*, é previsto que palbociclibe iniba a P-gp intestinal e o transporte mediado por BCRP. Portanto, a

administração de palbociclibe com medicamentos que são substratos de P-gp (por exemplo: digoxina, dabigatran, colchicina, pravastatina) ou BCRP (por exemplo: rosuvastatina, sulfasalazina) podem ter seus efeitos terapêuticos e reações adversas aumentados. Baseado em dados *in vitro*, palbociclibe pode inibir a captação do transportador catiônico orgânico OCT1 e assim aumentar a exposição de medicamentos substratos desse transportador (por exemplo: metformina).
Segundo dados *in vitro*, é improvável que o transporte mediado por P-gp e BCRP afete a extensão da absorção oral de palbociclibe em doses terapêuticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ibrance® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e pode ser utilizado por 48 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas:
Ibrance® 75 mg: cápsula dura, opaca, com o corpo na cor laranja claro (impresso <PBC 75> em branco) e tampa na cor laranja claro (impresso <Pfizer> em branco). A cápsula contém pó quase branco a amarelo.
Ibrance® 100 mg: cápsula dura, opaca, com o corpo na cor laranja claro (impresso <PBC 100> em branco) e tampa na cor caramelo (impresso <Pfizer> em branco). A cápsula contém pó quase branco a amarelo.
Ibrance® 125 mg: cápsula dura, opaca, com o corpo na cor caramelo (impresso <PBC 125> em branco) e tampa na cor caramelo (impresso <Pfizer> em branco). A cápsula contém pó quase branco a amarelo.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Ibrance® deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

A dose recomendada de Ibrance® é uma cápsula de 125 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 21 dias consecutivos, seguido por sete dias sem tratamento (esquema 3/1) para compor um ciclo completo de 28 dias.

Quando coadministrado com palbociclibe, o inibidor de aromatase deve ser administrado de acordo com as doses informadas na bula aprovada do medicamento.

Quando coadministrado com palbociclibe, a dose recomendada de fulvestranto é de 500 mg, administrada por via intramuscular, nos dias 1, 15, 29 e, depois, uma vez ao mês. Consulte as informações completas para prescrição de fulvestranto.

Ibrance® deve ser administrado com alimentos. Deve-se estimular que as pacientes tomem a dose aproximadamente no mesmo horário, todos os dias. Continuar o tratamento pelo tempo que a paciente tenha benefício clínico com a terapia. Ibrance® não deve ser administrado com grapefruit ou suco de grapefruit.

Caso a paciente apresente vômito ou deixe de tomar uma dose, uma dose adicional não deve ser tomada. A dose seguinte prescrita deve ser tomada no horário habitual. As cápsulas de Ibrance® devem ser ingeridas inteiras (não mastigar, esmagar ou abri-las antes de ingerir). A cápsula não deve ser ingerida se estiver quebrada, com rachaduras ou danificada de qualquer forma.

Antes do início e ao longo do tratamento com palbociclibe em combinação com fulvestranto, as mulheres em período pré ou perimenopáusico devem ser tratadas com agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), de acordo com a prática clínica local.

Modificações da dose
A modificação da dose de Ibrance® é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individual.

O manejo de algumas reações adversas pode requerer interrupções/adiamentos de ciclos temporários e/ou reduções da dose, ou descontinuação permanente, conforme esquemas de redução de dose fornecidos nas Tabelas 7, 8 e 9 (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

Tabela 7. Modificações recomendadas da dose de Ibrance® para eventos adversos

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

[a]Se houver necessidade de nova redução de dose para abaixo de 75 mg/dia, descontinuar o tratamento.

Tabela 8. Modificação e manejo da dose de Ibrance® – toxicidades hematológicas[a]

Monitorar o hemograma antes do início da terapia com Ibrance® e no início de cada ciclo, bem como no dia 15 dos dois primeiros ciclos e conforme indicação clínica. Para pacientes que apresentaram, no máximo, uma neutropenia de Grau 1 ou 2 nos primeiros 6 ciclos, deve-se monitorar os hemogramas para os ciclos subsequentes a cada 3 meses, antes do início de um ciclo e conforme indicação clínica.

Grau CTCAE	Modificações da dose
Grau 1 ou 2	Não é necessário ajuste da dose.
Grau 3[a]	Dia 1 do ciclo: Suspender Ibrance®, até recuperação para Grau ≤2 e repetir o hemograma em uma semana. Quando recuperado para o Grau ≤2, inicie o próximo ciclo com a mesma dose. Dia 15 dos dois primeiros ciclos: Se Grau 3 no Dia 15, continue com o Ibrance® com a dose atual para concluir o ciclo e repita o hemograma no Dia 22. Se Grau 4 no Dia 22, consulte as diretrizes de modificação da dose para o Grau 4, abaixo. Considerar redução de dose em casos de recuperação prolongada (>1 semana) de neutropenia de Grau 3 ou recorrência de neutropenia de Grau 3 no Dia 1 dos ciclos subsequentes.
NC[b] de Grau 3 (<1.000 a 500/mm³) + febre ≥38,5 ºC e/ou infecção	A qualquer momento: Suspender Ibrance® até recuperação para Grau ≤2. Retomar com a dose inferior seguinte.
Grau 4[a]	A qualquer momento: Suspender Ibrance® até recuperação para Grau ≤2. Retomar com a dose inferior seguinte.

Graduação de acordo com o CTCAE 4.0 (Grau 1: ANC <LLN - 1.500/mm^3; Grau 2: ANC 1000 - <1.500/mm^3; Grau 3: ANC 500 - <1.000/mm^3; Grau 4: ANC <500/mm^3).
ANC (absolute neutrophil count) = contagem absoluta de neutrófilos CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) = critério comum de terminologia para eventos adversos; LLN (lower limit of normal) - limite inferior da normalidade.

[a] A Tabela aplica-se a todas as reações adversas hematológicas, exceto linfopenia (a menos que associada a eventos clínicos, como infecções oportunistas).

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

Tabela 9. Modificação e manejo da dose de Ibrance® – toxicidades não hematológicas

Grau CTCAE	Modificações da dose
Grau 1 ou 2	Não é necessário ajuste da dose.
Toxicidade não hematológica de Grau ≥3 (se persistir, apesar do tratamento médico)	Suspender até que os sintomas se resolvam para: • Grau ≤1; • Grau ≤2 (se não for considerado um risco à segurança da paciente). Retomar com a *dose inferior seguinte*.

Graduação de acordo com o CTCAE 4.0:
CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = critério comum de terminologia para eventos adversos

A idade, sexo ou peso corporal do paciente não determinam quaisquer modificações na dose (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Populações especiais

População idosa: Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com idade ≥65 anos (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

População pediátrica: A segurança e a eficácia de Ibrance® em crianças e adolescentes com idades ≤18 anos não foram estabelecidas.

Wyeth®

Insuficiência hepática: Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh classes A e B). Para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C), a dose recomendada de Ibrance® é 75 mg uma vez ao dia em esquema 3/1 (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência renal: Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa (*clearance* de creatinina [CrCl] ≥15 mL/min). Dados insuficientes estão disponíveis em pacientes que requerem hemodiálise para providenciar qualquer recomendação de dose nessa população de paciente (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Dose Omitida
Caso a paciente apresente vômito ou deixe de tomar uma dose de Ibrance® uma dose adicional não deve ser tomada. A dose seguinte prescrita deve ser tomada no horário habitual.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança global de Ibrance® é baseado em dados agrupados de 872 pacientes, que receberam palbociclibe em combinação com terapia endócrina (N = 527 em combinação com letrozol e N = 345 em combinação com fulvestranto) em estudos clínicos randomizados em câncer de mama avançado ou metastático HR-positivo, HER2-negativo.

Tabela 10. Reações Adversas ao Medicamento reportadas nos 3 Estudos Randomizados conduzidos em Pacientes com Câncer de Mama Metastático HR-Positivo ou HER2-Negativo Avançado (N=872)

Classe de sistema de órgãos **Frequência** **Termo preferencial**[a]	**Todos os Graus n (%)**	**Grau 3 n (%)**	**Grau 4 n (%)**
Infecções e infestações			
Muito comum			
Infecções[b]	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo			
Muito comum			
Neutropenia[c]	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
Leucopenia[d]	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
Anemia[e]	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
Trombocitopenia[f]	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)
Comum			
Neutropenia febril	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Muito comum			
Diminuição do apetite	138 (15,8)	7(0,8)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervoso			
Comum			
Disgeusia	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios oculares			
Comum			
Visão turva	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Aumento do lacrimejamento	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Olhos secos	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Comum			
Epistaxe	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
DPI/pneumonite*[i]	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)

Wyeth®

Tabela 10. Reações Adversas ao Medicamento reportadas nos 3 Estudos Randomizados conduzidos em Pacientes com Câncer de Mama Metastático HR-Positivo ou HER2-Negativo Avançado (N=872)

Classe de sistema de órgãos Frequência Termo preferencial[a]	Todos os Graus n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)
Distúrbios gastrointestinais			
Muito comum			
Estomatite[g]	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Náusea	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Diarreia	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vômitos	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo			
Muito comum			
Rash[h]	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Alopécia	226 (25,9)	N/A	N/A
Comum			
Pele seca	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios gerais e reações no local de administração			
Muito comum			
Fadiga	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
Astenia	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Pirexia	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Investigações			
Comum			
ALT elevadas	70 (8,0)	15 (1,7)	1 (0,1)
AST elevadas	75 (8,6)	22 (2,5)	0 (0,0)

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

As frequências são definidas como: muito comuns (≥1/10); comuns (≥1/100 a <1/10)

* Reações Adversas ao Medicamento (RAM) identificadas pós-comercialização.
a. Termos preferenciais (PTs) são listados de acordo com MedDRA 19.0.
b. INFECÇÕES incluem todos os PTs que sejam parte das infecções e infestações do Sistema de Classe de Órgãos.
c. NEUTROPENIA inclui os seguintes PTs: Neutropenia, diminuição na contagem de neutrófilos.
d. LEUCOPENIA inclui os seguintes PTs: Leucopenia, diminuição na contagem de glóbulos brancos
e. ANEMIA inclui os seguintes PTs: Anemia, diminuição de hemoglobina, diminuição de hematócrito.
f. TROMBOCITOPENIA inclui os seguintes PTs: Trombocitopenia, diminuição da contagem de plaquetas.
g. ESTOMATITE inclui os seguintes PTs: Estomatite aftosa, queilite, glossite, glossodinia, ulceração bucal, inflamação da mucosa, dor bucal, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngea, estomatite.
h. RASH inclui os seguintes PTs: Rash, rash maculopapular, rash pruriginoso, rash eritematoso, rash papular, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea tóxica.
i. DPI/PNEUMONITE inclui quaisquer PTs reportados que façam parte do Relatório Padronizado do MedDRA da Doença Pulmonar Intersticial (restrito).

As reações adversas ao medicamento mais comuns (≥20%) de qualquer grau reportado em pacientes recebendo palbociclibe em estudos clínicos randomizados foram neutropenia, infecções, leucopenia, fadiga, náusea, estomatite, anemia, alopecia e diarreia.

Redução da dose devido a qualquer reação adversa ocorreu em 34,4% dos pacientes recebendo Ibrance® em qualquer combinação em estudos clínicos randomizados, Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3.

Houve descontinuação permanente associada a uma reação adversa ao medicamento em 4,1% das pacientes que receberam Ibrance® em qualquer combinação em estudos clínicos randomizados, Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3.

As reações adversas ao medicamento mais graves relatadas com mais frequência (≥1%) em pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol (Estudo 1 e Estudo 2) foram infecções (4,6%) e neutropenia febril (2,1%).

As reações adversas ao medicamento mais graves relatadas com mais frequência (≥1%) em pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto (Estudo 3) foram infecções (4,1%), pirexia (1,4%), neutropenia (1,2%) e neutropenia febril (0,9%).

Em geral, neutropenia de qualquer grau foi relatada em 703 (80,6%) pacientes que receberam Ibrance®, independentemente da combinação, com neutropenia de Grau 3 relatada em 482 (55,3%) pacientes e neutropenia de Grau 4 relatada em 88 (10,1%) pacientes.

O tempo mediano até o primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (12-700 dias), e a duração mediana da neutropenia de Grau ≥3 foi de sete dias em três estudos clínicos randomizados.

Relatou-se neutropenia febril em cerca de 2% dos pacientes expostos a Ibrance® no programa clínico geral.

A Tabela 11 apresenta as anormalidades nos testes laboratoriais observadas nos 3 estudos randomizados conduzidos em pacientes com câncer de mama.

Tabela 11: Anormalidades laboratoriais observadas no conjunto de dados combinados de três estudos randomizados (N=872)

	Ibrance® mais Letrozol ou Fulvestranto			**Braços de comparação***		
Anormalidades laboratoriais	**Todos os graus %**	**Grau 3 %**	**Grau 4 %**	**Todos os graus %**	**Grau 3 %**	**Grau 4 %**
Diminuição de leucócitos	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Diminuição de neutrófilos	95,5	55,9	10,4	17,2	1,1	0,6
Anemia	78,6	4,8	N/A	40,5	2,2	N/A
Diminuição de plaquetas	62,6	1,6	0,6	12,7	0,2	0,0
AST aumentado	48,4	3,3	0,0	40,8	1,9	0,0
ALT aumentado	40,8	2,2	0,1	31,1	0,2	0,0

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; N: número de pacientes; N/A: não aplicável.
Observação: Os resultados laboratoriais são classificados de acordo com o grau de gravidade da versão 4.0 dos CTCAE do NCI. Esses resultados de testes laboratoriais não foram necessariamente considerados como eventos adversos pelos investigadores e, assim, podem não ter sido reportados como tal.
*letrozol ou fulvestranto

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para o palbociclibe. O tratamento para superdosagem de Ibrance® deve consistir de medidas gerais de suporte.
Não houve um conjunto consistente ou característico de sintomas em casos de superdosagem. Muitos pacientes que tomaram doses acima da dose terapêutica recomendada, fizeram isso de forma acidental e as superdoses relatadas eram geralmente relativamente marginais. Os eventos adversos mais comumente relatados em casos de superdosagem são aqueles relacionados à mielossupressão (ex: neutropenia, anemia), que podem ser agravados ou prolongados. Em alguns casos, também foram descritos sintomas gastrointestinais (ex: náuseas e vômitos).
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0467
Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP n° 19167

Registrado por:
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Importado por:
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Fabricado por:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Betriebsstätte Freiburg
Freiburg - Alemanha

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/12/2019.

IBRCAP_14

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth® é uma empresa do Grupo Pfizer