Ibrance®

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsulas Duras

75 mg, 100 mg ou 125 mg

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).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama HER2-negativo
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.

Câncer de mama HER2-positivo
Ibrance® (palbociclibe) é indicado em combinação com terapias anti-HER2 e endócrinas para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático HR-positivo, HER2-positivo após tratamento de indução.

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)

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)
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)
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

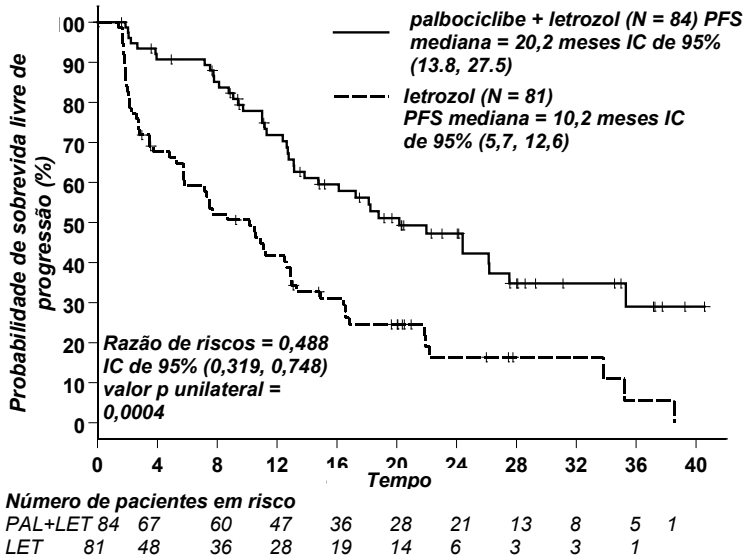
*Com base na randomização
Abreviações: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = grupo de estudo de oncologia do leste; Máx. = máximo; Mín. = mínimo; N/n = número de pacientes.

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 (SG), segurança, pontuações EQ-5D e mudança na qualidade de vida (QoL) relacionada à saúde avaliada usando o questionário FACT-B.

Na data de corte de 26 de fevereiro de 2016, o estudo cumpriu o objetivo primário de melhora do PFS. A HR observada 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. Uma análise atualizada dos *endpoints* primário e secundário foi realizada após 15 meses de acompanhamento adicionais (data de corte dos dados: 31 de maio de 2017). Um total de 405 eventos de PFS foi observado; 245 eventos (55,2%) no braço palbociclibe mais letrozol e 160 (72,1%) no braço comparador, respectivamente.

A Tabela 2 mostra os resultados de eficácia com base nas análises primária e atualizada do estudo PALOMA-2, avaliadas pelo investigador e pela revisão independente.

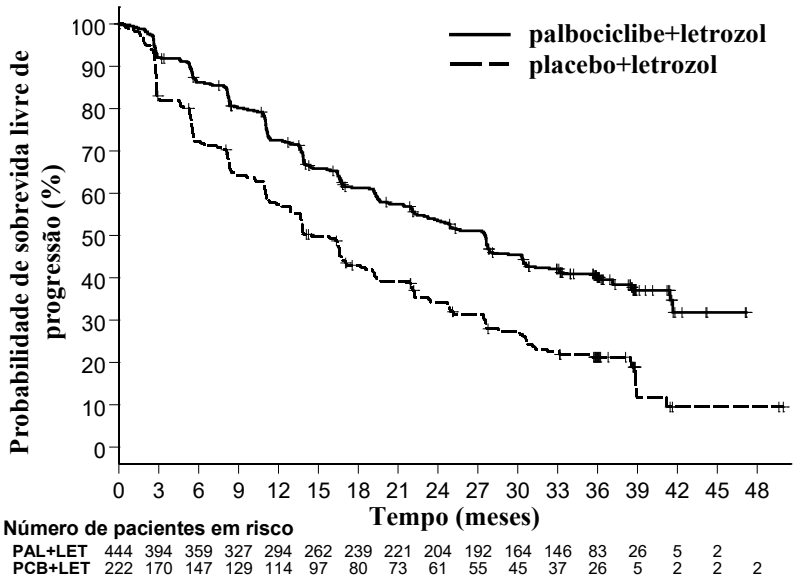
Tabela 2. PALOMA-2 (População com intenção de tratar) – Resultados de eficácia com base nas datas de corte primária e atualizada

	Análise primária (Data de corte: 26-Fevereiro-2016)		**Análise atualizada (Data de corte: 31-Maio-2017)**	
	Ibrance® mais letrozol (N = 444)	**Placebo mais letrozol (N = 222)**	**Ibrance® mais letrozol (N = 444)**	**Placebo mais letrozol (N = 222)**
Sobrevida livre de progressão pela avaliação do investigador				
Número de eventos (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana da PFS [meses (95% IC)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Razão de riscos [(IC de 95%) e valor p]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
Sobrevida livre de progressão pela avaliação independente				
Número de eventos (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana da PFS [meses (95% IC)] e valor p	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Razão de riscos (IC de 95%) e valor p unilateral	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
OR* [% (IC de 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 de 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)
DOR* [meses (IC de 95%)]	20,1 (19,3; 28,0)	16,7 (13,8; 22,5)	25,3 (22,1; 34,5)	16,8 (14,2; 25,3)
CBR* [% (IC de 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 pacientes; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; OR=resposta objetiva; CBR = taxa de benefício clínico; DOR = duração da resposta; PFS=sobrevida livre de progressão.
Os resultados dos *endpoints* secundários são baseados em respostas confirmadas e não confirmadas, de acordo com o RECIST 1.1.

As curvas de Kaplan-Meier para PFS com base na data de corte atualizada de 31 de maio de 2017 são exibidas na Figura 2 abaixo.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão (Avaliação do investigador, população com intenção de tratar) – Estudo PALOMA-2 (31-Maio-2017)



Abreviações: 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, data de corte 31-05-2017)

	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)**
ORR (IC de 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 (faixa de variação)]	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 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 nas análises primária e atualizada. 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 0,543 [IC de 95%: 0,433, 0,681], mPFS de 27,4 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 0,868 [IC de 95%: 0,424, 1,777], mPFS de 23,2 em comparação com 18,5 meses) para o braço de palbociclibe mais letrozol versus braço placebo mais letrozol, respectivamente.

No momento das análises atualizadas, os tempos para o início da primeira e segunda terapias antineoplásicas subsequentes também foram avaliados. Da mesma forma, o tempo até o início da quimioterapia subsequente também foi avaliado. Os resultados dessas análises são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Estudo PALOMA-2: Tempo para o início das terapias antineoplásicas subsequentes (data de corte: 31-Maio-2017)

	Ibrance® mais letrozol (N = 444)	**Placebo mais letrozol (N = 222)**
Tempo mediano (IC de 95%) para a primeira terapia subsequente	28,0 (23,6; 29,6)	17,7 (14,3; 21,5)
Tempo mediano (IC de 95%) para a segunda terapia subsequente	38,8 (34,4; NE)	28,8 (25,7; 33,5)
Tempo mediano (IC de 95%) para a primeira quimioterapia	40,4 (34,7; 47,3)	29,9 (25,6; 35,1)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confiança

Os resultados da análise dos tempos para o início da primeira e segunda terapias antineoplásicas sistêmicas subsequentes sugerem que a melhoria da PFS observada com a adição de palbociclibe ao letrozol no tratamento de primeira linha atrasou o início da primeira e segunda terapia antineoplásica subsequente. Da mesma forma, a terapia de primeira linha com palbociclibe e letrozol retardou o início da primeira quimioterapia subsequente, em comparação com placebo e letrozol.

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.

Os resultados da análise final de SG do estudo PALOMA-2 são apresentados na Tabela 5. Após um tempo médio de acompanhamento de 90 meses, os resultados finais de SG não foram estatisticamente significativos. O gráfico de Kaplan-Meier da SG é mostrado na Figura 3.

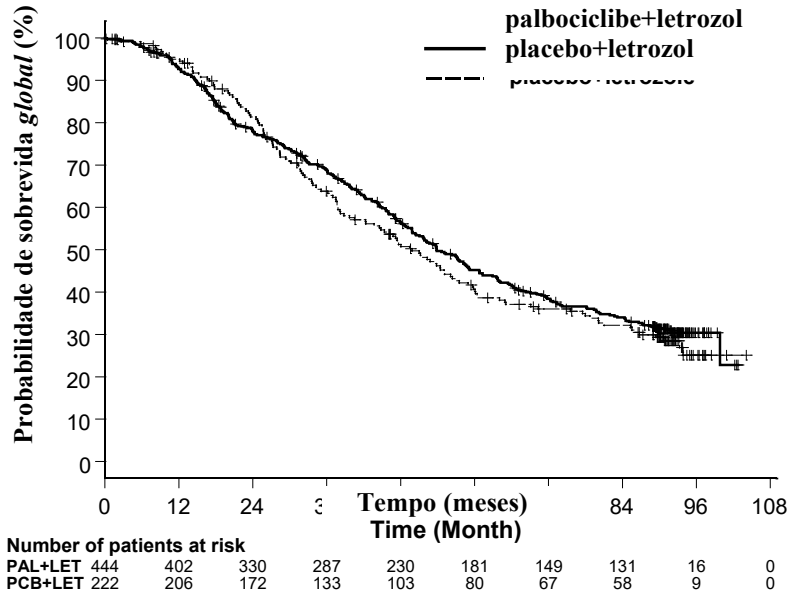
Tabela 5. PALOMA-2 (População com intenção de tratar) - Resultados finais da sobrevida global

Sobrevida global (SG) final (Data de corte: 15 de novembro de 2021)		
	Ibrance® mais letrozol (N = 444)	**Placebo mais letrozol (N = 222)**
Número de eventos da SG (%)	287 (64,6)	148 (66,7)
Número de indivíduos restantes no acompanhamento (%)	116 (26,1)	48 (21,6)
SG mediana (meses, IC de 95%)	53,8 (49,8, 59,2)	49,8 (42,3, 56,4)
Razão de risco (IC de 95%) e valor p[†]	0,921 (0,755, 1,124), p=0,2087[†*]	

IC = intervalo de confiança.
[*] Não estatisticamente significativo.
[†] Valor p unilateral do teste log-rank estratificado por local da doença (visceral vs. não visceral) por randomização.

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (População com Intenção de Tratar) – PALOMA-2

Número de pacientes em risco



Estudo 3: Estudo randomizado de Fase 3 de Ibrance® em combinação com fulvestranto (PALOMA-3)
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.

Os resultados do PFS avaliado pelo investigador e dos dados finais da SG do estudo PALOMA-3 são apresentados nas Tabelas 6, 7 e 8. Os gráficos relevantes de Kaplan-Meier são mostradas nas Figuras 4 e 5, respectivamente.

Tabela 6. Resultados de eficácia – *Endpoints* primários (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

	Análise interina		**Análise final**		**Análise atualizada**	
	(Data de corte: 05-Dezembro-2014)		**(Data de corte: 16-Março-2015)**		**(Data de corte: 23-Outubro-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 7. Resultados de eficácia – *Endpoints* secundários (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

	Análise interina		**Análise final**		**Análise atualizada**	
	(Data de corte: 05-Dezembro-2014)		**(Data de corte: 16-Março-2015)**		**(Data de corte: 23-Outubro-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)

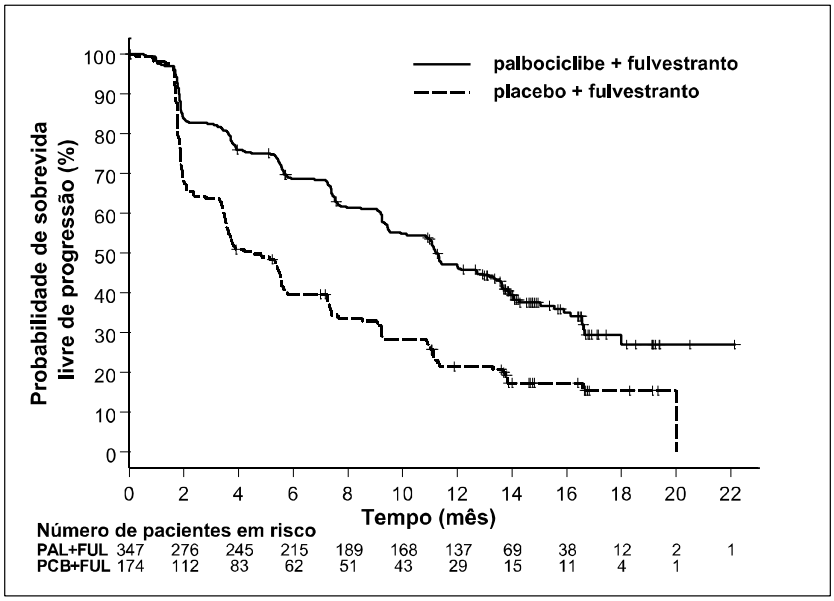
Os resultados foram baseados nas respostas confirmadas e não confirmadas.
CBR = taxa de benefício clínico; IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva.

Tabela 8. Resultados de eficácia – Sobrevida global (SG) final (avaliação do investigador, população com intenção de tratar) (Data de corte 13-Abr-2018)

	Análise atualizada (Data de corte: 13-Abril-2018)	
	Ibrance® mais fulvestranto (N=347)	**Placebo mais fulvestranto (N=174)**
Número de eventos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [meses (IC de 95%)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Razão de risco (IC de 95%) e valor p†	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*	

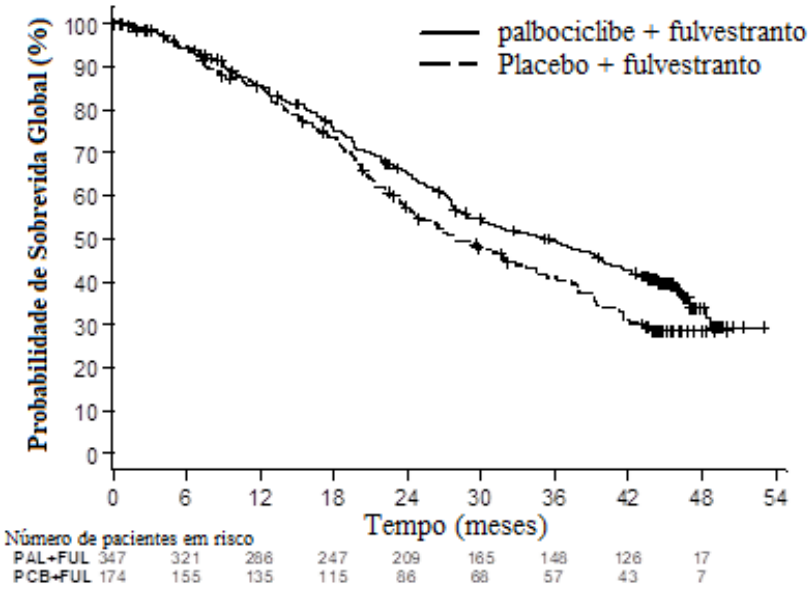
CBR = taxa de benefício clínico; IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes; OR = resposta objetiva.
* Não significativo estatisticamente.
† valor p unilateral do teste *log-rank* estratificado pela presença de metástases viscerais e sensibilidade à terapia endócrina anterior por randomização

Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador, população com intenção de tratar) - PALOMA-3 (data de corte 23-Outubro-2015)



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

Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida global (população com intenção de tratar) - estudo PALOMA-3 (data de corte 13-Abril-2018)



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

Medidas adicionais de eficácia (OR e TTR) avaliadas nos subgrupos de pacientes com ou sem doença visceral são exibidas na Tabela 9.

Tabela 9. 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).

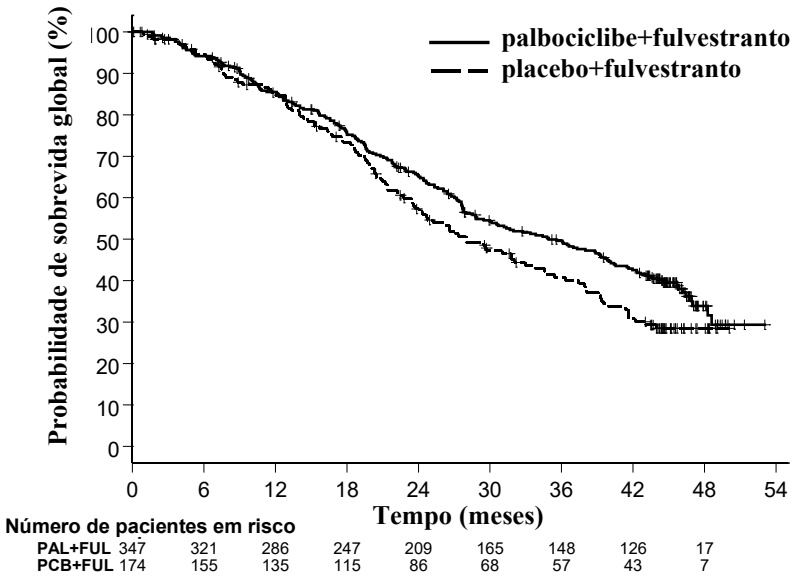
Após um tempo médio de acompanhamento de 45 meses, a análise final da OS foi realizada com base em 310 eventos (59,5% dos pacientes randomizados). Foi observado um aumento clinicamente significativo de 6,9 meses na mediana da OS no braço de palbociclibe mais fulvestranto em comparação com o braço do placebo mais fulvestranto, embora este resultado não tenha sido estatisticamente significativo ao patamar de significância pré-especificado de 0,0235. Uma proporção maior de pacientes no braço de placebo mais fulvestranto recebeu tratamentos sistêmicos pós-progressão no geral em comparação com os pacientes no braço do palbociclibe mais fulvestranto (80,5% versus 71,8%), respectivamente. Além disso, no braço do placebo mais fulvestranto, 15,5% dos doentes randomizados receberam palbociclibe e outros inibidores de CDK como tratamentos subsequentes à pós-progressão. Os resultados dos dados finais da OS do Estudo PALOMA-3 são apresentados na Tabela 10. Os gráficos relevantes de Kaplan-Meier são mostrados nas Figuras 4 e 6.

Tabela 10. Resultados de Eficácia – PALOMA-3 (Avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

Sobrevida global (SG) final (Data de corte: 13-Abril-2018)		
	Ibrance® mais fulvestranto (N=347)	**Placebo mais fulvestranto (N=174)**
Número de eventos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana (meses [IC de 95%)	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Razão de riscos (IC de 95%) e valor p†	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429†*	

IC = intervalo de confiança.
* Não estatisticamente significativa.
† Valor p unilateral do teste de log-rank estratificado pela presença de metástases viscerais e sensibilidade à terapia endócrina prévia por randomização.

Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida global (população com intenção de tratar) – PALOMA-3



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

Um efeito positivo do tratamento com palbociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto na OS foi observado na maioria dos subgrupos pré-especificados. Devido ao baixo número de eventos e ao menor tamanho da amostra em alguns dos subgrupos pré-especificados, a magnitude do efeito estimado do palbociclibe adicionado ao fulvestranto nem sempre pôde ser determinada. Os resultados da OS dos subgrupos de pacientes definidos pelos fatores de estratificação na randomização são relatados na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11. Sobrevida global nos subgrupos de pacientes definida pelos fatores de estratificação

	PAL + FUL	PCB + FUL	HR (CI de 95%)	Valor p*
Subgrupo ITT	**ne/N**	**ne/N**		
Situação da menopausa na entrada do estudo				
Pós-menopausal	161/275	91/138	0,73 (0,57, 0,95)	p=0,009
Peri/pré-menopausal	40/72	18/36	1,07 (0,61, 1,86)	p=0,41
Sensibilidade à terapia hormonal prévia documentada				
Sim	150/274	84/136	0,72 (0,55, 0,94)	p=0,008
Não	51/73	25/38	1,14 (0,70, 1,84)	p=0,297
Local da doença mestastática				
Visceral	138/206	72/105	0,85 (0,64, 1,13)	p=0,132
Não visceral	63/141	37/69	0,69 (0,46, 1,04)	p=0,036

IC = intervalo de confiança; FUL = fulvestranto; HR = Razão de Risco; ITT = Intenção de tratar; ne = número de eventos; N = número de pacientes; PAL = palbociclibe; PCB = placebo.
*Valor p unilateral. Não foram feitos ajustes de multiplicidade para as análises dos subgrupos.

As probabilidades de sobrevida estimadas para palbociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto foram respectivamente: 65,3% (IC de 95%: 59,9, 70,2) vs 57,3% (IC de 95%: 49,2, 64,6) em 2 anos e 49,6% (IC de 95%: 44,0, 54,9) vs. 40,8% (IC de 95%: 32,9, 48,5) em 3 anos.

Estudo 4: Estudo randomizado, de Fase 3 de Ibrance® em combinação com anti-HER2 (trastuzumabe e/ou pertuzumabe) e terapias endócrinas [fulvestranto ou IA (anastrozol, letrozol ou exemestano)] (PATINA)

A eficácia do palbociclibe em combinação com terapias anti-HER2 e endócrinas foi avaliada em um estudo internacional, randomizado, aberto, multicêntrico, conduzido em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático HR-positivo, HER2-positivo que não apresentaram evidência de progressão da doença após tratamento de indução para sua doença avançada.

Um total de 518 pacientes foi randomizado (1:1) para o palbociclibe em combinação com o braço de terapias anti-HER2 e endócrinas ou para o braço de terapias anti-HER2 e endócrinas isoladamente. A randomização foi estratificada pelo uso de pertuzumabe (sim *vs.* não), terapia anti-HER2 anterior no cenário neo (adjuvante) (sim *vs.* não), tipo de terapia endócrina (IA ou fulvestranto) e melhor resposta à terapia de indução (RC ou RP *vs.* SD) determinado pela avaliação do investigador. O palbociclibe foi administrado por via oral em uma dose de 125 mg diários durante 21 dias consecutivos, seguidos por sete dias sem tratamento. As mulheres na pré-menopausa incluídas no estudo receberam agonista de LHRH quando apropriado no Estudo 4.

Os pacientes incluídos neste estudo tinham uma idade mediana de 53 anos (faixa de 28 a 84 anos). A maioria dos pacientes no estudo era de etnia branca (77,4%), os pacientes tinham um ECOG PS de 0 ou 1 (99,4%), e 61,8% eram mulheres pós-menopáusicas. Os pacientes tinham doença metastática ou doença não passível de resseção ou radioterapia com intenção curativa e receberam uma mediana de 6 ciclos de quimioterapia de indução em combinação com terapia anti-HER2 antes da entrada no estudo. 50,0% tinham metástases viscerais, 32,6% tinham metástases hepáticas e 17,2% tinham metástases pulmonares. A distribuição dos pacientes pelos 4 fatores de estratificação baseados na randomização foi semelhante entre os 2 braços de tratamento.

O desfecho primário do estudo foi a PFS avaliada pelo investigador de acordo com RECIST versão 1.1. Os desfechos secundários incluíram SG, ORR, TBC e DOR.

Na data de corte de dados de 15 de Outubro de 2024, o estudo atingiu seu objetivo principal de melhorar a PFS avaliada pelo investigador. Os resultados da análise demonstraram um prolongamento estatisticamente significativo da PFS e um efeito do tratamento clinicamente significativo. A HR foi de 0,76 (IC de 95%: 0,594, 0,970; valor de p unilateral não estratificado=0,0134) em favor do braço do palbociclibe para a população ITT.

A PFS mediana avaliada pelo investigador foi de 44,4 meses (IC de 95%: 33,0, 60,7) no braço do palbociclibe e de 29,9 meses (IC de 95%: 23,4, 39,2) no braço de controle. O percentual de pacientes que tiveram um evento por braço de tratamento foi de 47,5% no braço do palbociclibe e de 51,8% no braço controle.

Os resultados da PFS avaliados pelo investigador foram corroborados por resultados consistentes provenientes de uma avaliação de análise central independente em caráter cego (BICR). Os dados de sobrevida global (SG) não estavam maduros no momento da análise final de PFS com 23,7% de mortes na população geral.

A duração mediana do acompanhamento para a PFS avaliada pelo investigador pelo método de Kaplan-Meier reverso foi de 52,6 meses (IC de 95%: 49,9, 55,6) e 49,6 meses (IC de 95%: 44,4, 52,3) no braço do palbociclibe e braço de controle, respectivamente.

A curva de Kaplan-Meier da PFS baseada na avaliação do investigador é apresentada na Figura 7.

Tabela 12 Resultados de eficácia - Estudo 4 (Avaliação do investigador, análise da intenção de tratar)

	IBRANCE® com terapias anti-HER2 e endócrinas (N = 261)	**Terapias anti-HER2 e endócrinas (N = 257)**
PFS para ITT		

Pacientes com evento, n (%)	124 (47,5)	133 (51,8)
PFS mediana (meses, IC de 95%)	44,4 (33,0, 60,7)	29,9 (23,4, 39,2)
Razão de risco (IC de 95%) e valor-p unilateral	0,76 (0,594, 0,970), p=0,0134	
ORR, n (%)	75 (28,7)	56 (21,8)
IC de 95%	23,6, 34,5	17,2, 27,2
ORR para pacientes com doença mensurável na avaliação inicial[a]	**(N = 106)**	**(N = 91)**
n (%)	52 (49,1)	37 (40,7)
IC de 95%	39,7, 58,4	31,1, 50,9
DOR		
Pacientes com evento, n (%)	31 (41,3)	26 (46,4)
DOR mediana (meses) (IC de 95%)	51,4 (32,0, NE)	40,3 (26,0, NE)
DOR para pacientes com doença mensurável na avaliação inicial		
Pacientes com evento, n (%)	29 (55,8)	18 (48,6)
DOR mediana (meses) (IC de 95%)	33,2 (22,4, 51,4)	44,6 (25,2, NE)
TBC, n (%)	223 (85,4)	191 (74,3)
IC de 95%	80,6, 89,2	68,6, 79,3

PFS=sobrevida livre de progressão; ORR=taxa de resposta objetiva; DOR=duração da resposta; TBC=taxa de benefício clínico.

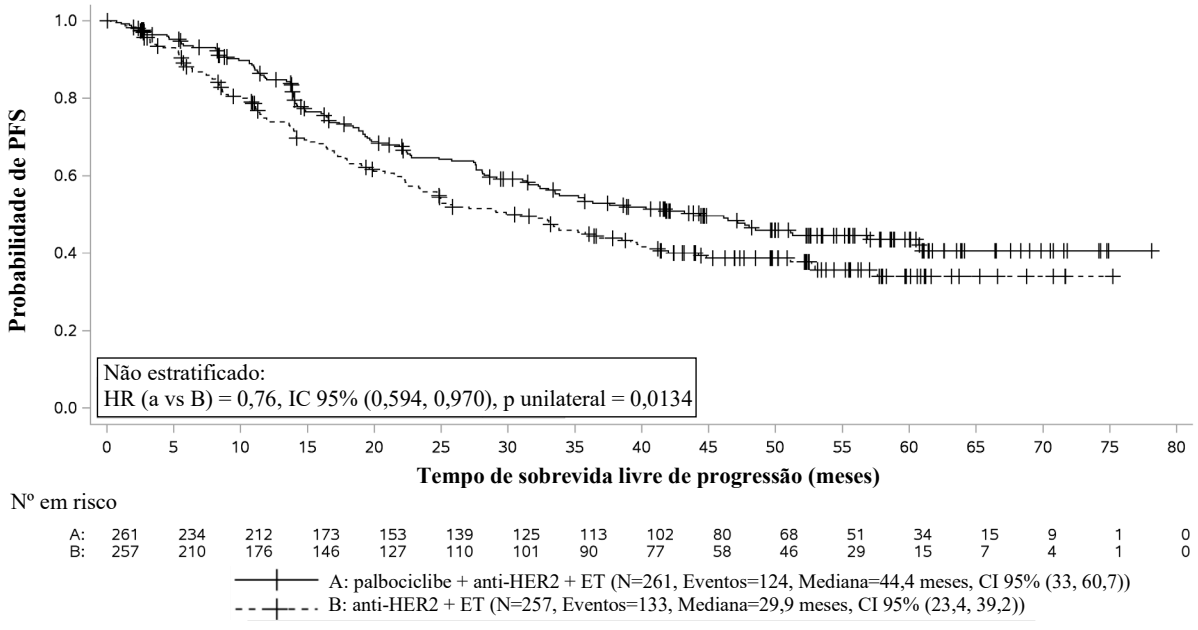
Baseado no Método de Brookmeyer e Crowley.

Razão de risco com base no modelo de riscos proporcionais de Cox; sob riscos proporcionais, a razão de risco < 1 indica uma redução na taxa de risco em favor do palbociclibe + terapias anti-HER2 e endócrinas em comparação a terapias anti-HER2 e endócrinas.

Valor p do teste log-rank.

[a] A taxa de resposta objetiva (ORR) foi medida desde o início do tratamento até a progressão/recorrência da doença (tomando como referência, para a doença progressiva, as menores medições registradas desde o início do tratamento). A determinação da melhor resposta do paciente dependerá do cumprimento simultâneo dos critérios de mensuração e confirmação.

Figura 7 Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão com base na avaliação do investigador derivada - Conjunto de análise ITT



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. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729
8. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038.
9. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936.
10. Metzger O, Mandrekar S, Goel S, et al. Palbociclib for Hormone-Receptor-Positive, HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2026 Jan 29;394(5):451-462. doi: 10.1056/NEJMoa2511218. PMID: 41604639.

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 em uma 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 citosólicas 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. Dos 261 pacientes que receberam Ibrance® no estudo 4, 41 pacientes (15,7%) tinham >65 anos de idade. Nenhuma diferença clinicamente significativa 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
O palbociclibe foi avaliado quanto à carcinogenicidade em um estudo de 6 meses com camundongos transgênicos e em um estudo de 2 anos com ratos. O palbociclibe foi negativo para carcinogenicidade em camundongos transgênicos em doses até 60 mg/kg/dia (Nível sem Efeito Observável [NOEL] aproximadamente 11 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). O achado neoplásico relacionado ao palbociclibe em ratos incluiu um aumento na incidência de tumores de células microgliais no sistema nervoso central de machos com 30 mg/kg/dia; não houve achados neoplásicos em ratas em qualquer dose até 200 mg/kg/dia. O NOEL para efeitos de carcinogenicidade relacionados com o palbociclibe foi de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) e 200 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) em machos e fêmeas, respectivamente. A relevância do achado neoplásico em rato macho para humanos é desconhecida.

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.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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.

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 14).

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.

Nos estudos 1 (PALOMA-1), 2 (PALOMA-2) e 3 (PALOMA-3), 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. No estudo 4 (PATINA), 1,2% dos pacientes tratados com Ibrance® apresentaram DPI/pneumonite de qualquer grau. Não foram relatados casos de Graus 3, 4 ou fatais. 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 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

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.

Tromboembolismo venoso
Eventos tromboembólicos venosos foram relatados em pacientes tratados com Ibrance® (vide item 9. Reações Adversas). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de trombose venosa profunda e embolia pulmonar e tratados conforme clinicamente apropriado.

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. O 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: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula dura.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

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, conivaptana, 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.

Trastuzumabe: Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama mostraram que não houve nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante entre palbociclibe e trastuzumabe quando os dois medicamentos foram administrados concomitantemente.

Pertuzumabe: Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama mostraram que não houve nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante entre palbociclibe e pertuzumabe quando os dois medicamentos foram administrados concomitantemente.

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, dabigatrana, 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 armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 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.

Quando coadministrado com palbociclibe, o trastuzumabe e o pertuzumabe devem ser administrados de acordo com o esquema de administração de dose informado nas bulas aprovadas dos medicamentos.

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 Ibrance® em combinação com inibidor de aromatase/fulvestranto ou Ibrance® mais trastuzumabe e/ou pertuzumabe mais terapia hormonal, 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 13, 14 e 15 (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

Tabela 13. 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 14. 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 15. 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).

Interrompa permanentemente Ibrance® em pacientes com doença pulmonar intersticial (DPI) grave ou pneumonite (vide item 5. Advertências e Precauções).

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.

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

Câncer de mama HER2-negativo
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 16. Reações adversas com base no conjunto de dados agrupados de 3 estudos randomizados (N=872) e durante experiência pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos **Frequência**	**Todos os Graus**	**Grau 3**	**Grau 4**
Termo preferencial[a] (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Infecções e infestações			
Muito comum			
Infecções[b]	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo			
Muito comum			
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)
Comum			
Neutropenia febril	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Muito comum			
Diminuição do apetite	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervoso			
Comum			
Disgeusia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabela 16. Reações adversas com base no conjunto de dados agrupados de 3 estudos randomizados (N=872) e durante experiência pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos **Frequência** **Termo preferencial[a] (PT)**	**Todos os Graus** **n (%)**	**Grau 3** **n (%)**	**Grau 4** **n (%)**
Distúrbios oculares			
Comum			
Visão turva	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Aumento do lacrimejamento	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Olhos secos	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios vasculares			
Comum			
Tromboembolismo venoso[j]	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Comum			
Epistaxe	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
DPI/pneumonite[i]	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Distúrbios gastrointestinais Muito comum			
Estomatite[g]	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Náusea	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarreia	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vômitos	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo Muito comum			
Rash[h]	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Pele seca	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Comum			
Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Incomum			
Lúpus eritematoso cutâneo	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios gerais e reações no local de administração Muito comum			
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)
Investigações Muito comum			
ALT elevadas	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST elevadas	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
Comum			
Creatinina sanguínea aumentada	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

Tabela 16. Reações adversas com base no conjunto de dados agrupados de 3 estudos randomizados (N=872) e durante experiência pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos Frequência	Todos os Graus	Grau 3	Grau 4
Termo preferencial[a] (PT)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

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

a. PTs são listados de acordo com MedDRA 17.1.
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).
j. Tromboembolismo venoso inclui os seguintes PTs: Embolia pulmonar, embolia, trombose venosa profunda, embolia periférica, trombose.

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, trombocitopenia, 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 (1,7%).

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 716 (82,1%) pacientes que receberam Ibrance®, independentemente da combinação, com neutropenia de Grau 3 relatada em 500 (57,3%) pacientes e neutropenia de Grau 4 relatada em 97 (11,1%) 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 17 apresenta as anormalidades nos testes laboratoriais observadas nos 3 estudos randomizados conduzidos em pacientes com câncer de mama.

Tabela 17. 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	97,4	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
Creatinina sanguínea aumentada	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
AST aumentado	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT aumentado	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	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

Estudo 4 (PATINA): Ibrance® em combinação com terapias anti-HER2 e endócrinas

Pacientes com câncer de mama HR-positivo, HER2-positivo localmente avançado ou metastático após quimioterapia de indução

A segurança de Ibrance® em combinação com terapias anti-HER2 e endócrinas foi avaliada no Estudo 4. Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Ibrance® para os 509 pacientes tratados neste estudo; 260 pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo no braço de palbociclibe em combinação com terapias anti-HER2 e endócrinas (braço de palbociclibe), e 249 participantes receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo no braço de terapias anti-HER2 e endócrinas.

A Tabela 18 apresenta as reações adversas medicamentosas para o palbociclibe provenientes do estudo randomizado dentro de cada classe de sistemas de órgãos (SOC) por ordem decrescente de gravidade médica.

Tabela 18. Estudo 4: Reações adversas medicamentosas (RAMs) por SOC e categoria de frequência do CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de sistemas de órgãos	Muito comuns ≥ 1/10	Comuns ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100
Infecções e infestações	Infecções [b]		
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia [c]		Neutropenia febril
	Leucopenia [d]		
	Anemia [e]		
	Trombocitopenia [f]		
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite		
Distúrbios do sistema nervoso		Disgeusia	
Distúrbios oftalmológicos		Visão turva	
		Aumento do lacrimejamento	
		Olho seco	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Epistaxe	DPI/pneumonite [i]	
Distúrbios gastrointestinais	Estomatite [g]		
	Náusea		
	Diarreia		

	Vômito		
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Erupção cutânea [h]	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar [*]	
	Pele seca	Alopecia	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga		
	Astenia		
	Pirexia		
Investigações	ALT aumentada	Aumento da creatinina sérica [*]	
	AST aumentada		

Inclui somente eventos decorrentes do tratamento.
ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; DPI = doença pulmonar intersticial.
[*] Reação adversa medicamentosa (RAM) identificada após a comercialização.
[a] Os termos preferenciais (TPs) são listados de acordo com o MedDRA 27.0.
[b] Infecções incluem quaisquer TPs relatados que fazem parte da Classe de Sistemas de Órgãos de Infecções e infestações.
[c] Neutropenia inclui os seguintes TPs: neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos.
[d] Leucopenia inclui os seguintes TPs: leucopenia, diminuição da contagem de leucócitos.
[e] Anemia inclui os seguintes TPs: Anemia, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito.
[f] Trombocitopenia inclui os seguintes TPs: trombocitopenia, diminuição da contagem de plaquetas.
[g] Estomatite inclui os seguintes TPs: úlcera aftosa, queilite, glossite, glossodinia, ulceração da boca, inflamação de mucosas, dor oral, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngea, estomatite.
[h] Erupção cutânea inclui os seguintes TPs: erupção cutânea, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, dermatite, dermatite acneiforme, erupção cutânea tóxica.
[i] DPI/pneumonite inclui quaisquer TPs relatados que fazem parte da Consulta Padronizada do MedDRA da Doença Pulmonar Intersticial (restrito).

As reações adversas medicamentosas mais comuns (≥ 20%), de qualquer grau, relatadas em pacientes que receberam palbociclibe no Estudo 4 foram neutropenia, diarreia, infecções, estomatite, leucopenia, fadiga, anemia, náusea, astenia, trombocitopenia, erupção cutânea.

Reações adversas fatais ocorreram em 1,2% dos pacientes que receberam Ibrance® em associação com terapias anti-HER2 e endócrinas e em 1,2% dos pacientes que receberam terapias anti-HER2 e endócrinas.

Ocorreram reduções da dose devido a qualquer reação adversa em 52,7% dos pacientes que receberam Ibrance® em qualquer combinação no Estudo 4.

A descontinuação permanente associada a uma reação adversa ao medicamento ocorreu em 17,7% dos pacientes que receberam Ibrance® em qualquer combinação no Estudo 4.

A interrupção da dose devido a uma reação adversa ocorreu em 69,6% pacientes recebendo Ibrance® em qualquer combinação no Estudo 4.

As reações adversas medicamentosas graves mais frequentemente (≥1%) relatadas em pacientes recebendo palbociclibe, com terapias anti-HER2 e endócrinas (Estudo 4) foram neutropenia, leucopenia, diarreia, infecções, estomatite, fadiga, anemia, astenia, aumento de ALT, aumento de AST, pirexia e trombocitopenia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.2110.0467

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg Im Breisgau - Alemanha

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/10/2026.

IBRCAP_27

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br