



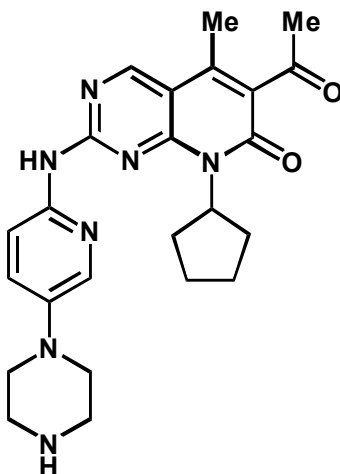
## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

IBRANCE® cápsulas duras de 75 mg, 100 mg y 125 mg

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 75 mg, 100 mg o 125 mg de palbociclib base libre.

Excipientes: consulte la Sección 6.1 (Lista de Excipientes) para la lista completa de excipientes.



Palbociclib es un polvo amarillo a anaranjado con pKa de 7,4 (el nitrógeno secundario de piperazina) y 3,9 (el nitrógeno de piridina).

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de gelatina de 75 mg, 100 mg y 125 mg

## 4. DETALLES CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

IBRANCE® está indicado en combinación con la terapia endocrina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de hormona (HR) positivo, y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas
- con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior

## 4.2 Posología y Método de Administración

La dosis recomendada de IBRANCE<sup>®</sup> es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Cronograma 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra en forma conjunta con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg tomada por vía oral una vez al día de forma continua durante el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para prescripción de letrozol.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada por vía intramuscular los días 1, 15 y 29 y una vez al mes en lo sucesivo. Consulte la información completa para prescripción de fulvestrant.

Las cápsulas de IBRANCE<sup>®</sup> deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de IBRANCE<sup>®</sup> deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir, o dividir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio, y durante el tratamiento con la combinación de palbociclib más fulvestrant, las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) de acuerdo con la práctica clínica local.

### Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de IBRANCE<sup>®</sup> en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3 (consulte la Sección 4.4 Precauciones y advertencias especiales de uso y la Sección 4.8 Efectos Indeseables).

**Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para IBRANCE<sup>®</sup> en caso de eventos adversos**

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

**Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de IBRANCE<sup>®a</sup> – Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>**

<p>Monitoree el hemograma antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE<sup>®</sup> y al comenzar cada uno de los ciclos, así como también el Día 15 de los primeros 2 ciclos y según la indicación clínica.</p> <p>En el caso de los pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 ó 2 como máximo durante los primeros 6 ciclos, monitorear los hemogramas durante los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes de iniciar un ciclo y según las indicaciones clínicas.</p>	
<b>Grado de CTCAE</b>	<b>Modificaciones de la Dosis</b>
Grado 1 ó 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 <sup>a</sup>	<p>Día 1 del ciclo: Suspenda la administración de IBRANCE<sup>®</sup>, hasta la recuperación al Grado <math>\leq 2</math>, repita el monitoreo del recuento sanguíneo completo en el plazo de 1 semana. Cuando se observe una recuperación al Grado <math>\leq 2</math>, inicie el siguiente ciclo con la <i>misma dosis</i>.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: En el Grado 3 en el Día 15, continúe la administración de IBRANCE<sup>®</sup> con la <i>dosis actual</i> para completar el ciclo y repita el hemograma el Día 22. Si se observa Grado 4 en el Día 22, ver las guías de modificación de la dosis para el Grado 4, a continuación.</p> <p>Considere una reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (&gt;1 semana) de neutropenia Grado 3 ó neutropenia recurrente Grado 3 en el Día 1 de los ciclos posteriores.</p>
ANC <sup>b</sup> de Grado 3 (<1000 a 500/mm <sup>3</sup> ) con fiebre $\geq 38.5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda la administración de IBRANCE<sup>®</sup> hasta que se observe una recuperación hasta el Grado <math>\leq 2</math>. Reanude en la <i>dosis inferior siguiente</i>.</p>
Grado 4 <sup>a</sup>	<p>En cualquier momento: Suspenda la administración de IBRANCE<sup>®</sup> hasta que se observe una recuperación hasta el Grado <math>\leq 2</math>. Reanude en la <i>dosis inferior siguiente</i>.</p>

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LLN - 1500/mm<sup>3</sup>; Grado 2: ANC 1000 - <1500/mm<sup>3</sup>; Grado 3: ANC 500 - <1000/mm<sup>3</sup>; Grado 4: ANC <500/mm<sup>3</sup>).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; LLN = límite normal más bajo.

<sup>a</sup> La tabla aplica a todas las reacciones hematológicas adversas a excepción de la linfopenia (a menos que se asocie con eventos clínicos, p. ej. Las infecciones oportunistas)

<sup>b</sup> ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1500/mm<sup>3</sup>; Grado 2: ANC 1000 - <1500/mm<sup>3</sup>; Grado 3: ANC 500 <1000/mm<sup>3</sup>; Grado 4: ANC <500/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de IBRANCE<sup>®</sup>: Toxicidades no hematológicas**

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
----------------	----------------------------

Grado 1 ó 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado $\geq 3$ (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado <math>\leq 1</math></li> <li>• Grado <math>\leq 2</math> (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente)</li> </ul> Reanude en la <i>dosis inferior siguiente</i> .

Calificación según los CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Suspenda permanentemente IBRANCE<sup>®</sup> en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis (consulte la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

### **Poblaciones Especiales**

*Población de ancianos:* No se requieren ajustes de dosis en pacientes de  $\geq 65$  años (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

*Población Pediátrica:* No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IBRANCE<sup>®</sup> en niños o adolescentes de  $\leq 18$  años.

*Deterioro hepático:* No se requiere ajuste de dosis para pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Child-Pugh, clases A y B). Con relación a los pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh clase C), la dosis recomendada de IBRANCE<sup>®</sup> es de 75 mg una vez al día según el Cronograma 3/1 (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

*Deterioro renal:* No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal leve, moderado o severo (eliminación de creatinina [CrCl]  $\geq 15$  mL/min). No existen datos suficientes disponibles sobre pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar alguna recomendación de dosis en estas poblaciones de pacientes (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

### **4.3 Contraindicaciones**

Contraindicado en embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso**

#### **Neutropenia**

En estudios clínicos con IBRANCE<sup>®</sup> se observó una disminución en los recuentos de neutrófilos. En los pacientes que recibieron IBRANCE<sup>®</sup> en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3) se informaron disminuciones de Grado 3 o 4 en los recuentos de neutrófilos en un 56.1% y un 10.6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado  $\geq 3$  fue de 7 días entre los 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE<sup>®</sup> y al inicio de cada uno de los ciclos, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos y según la indicación clínica.

En el caso de los pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 o 2 como máximo en los primeros 6 ciclos, se deben monitorear los recuentos sanguíneos completos en los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del inicio de un ciclo y según se indique clínicamente.

Interrupción, reducción o retraso de la dosis en los ciclos de tratamiento es recomendado para los pacientes que desarrollan grado 3 o 4 de neutropenia (consulte sección 4.2, Posología y Método de Administración, Tabla 2).

### **Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis**

Se pueden presentar casos graves, potencialmente mortales o mortales de EPI y/o neumonitis en pacientes tratados con inhibidores de las quinasas dependiente de ciclinas (CDK) 4 y 6, incluyendo IBRANCE<sup>®</sup>, cuando se administra en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con IBRANCE<sup>®</sup> presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía Grado 3 y no se notificaron casos de Grado 4 o mortales. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el entorno post-comercialización (consulte la Sección 4.8 Efectos Indeseables), con fatalidades reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y que se sospecha que han desarrollado EPI/neumonitis, interrumpa IBRANCE<sup>®</sup> inmediatamente y evalúe al paciente. Suspenda de forma permanente IBRANCE<sup>®</sup> en pacientes con EPI grave o neumonitis (consulte la Sección 4.2 Posología y Método de Administración).

### **Infecciones**

Dado que IBRANCE<sup>®</sup> tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado en una tasa más elevada de pacientes tratados con IBRANCE<sup>®</sup> más letrozol o fulvestrant (54.7%) en comparación con los pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (36.9%). Se presentaron infecciones de Grado 3 y 4 en un 4.4% y un 0.7%, respectivamente, de los pacientes tratados con IBRANCE<sup>®</sup> en cualquiera de las combinaciones en comparación con pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (2.5% y 0%, respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado (consulte la Sección 4.8 Efectos Indeseables).

Los médicos deben indicar a los pacientes que deben informar de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente

## 4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y la enzima SULT2A1 de sulfotransferasa (SULT). *In vivo*, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

*Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.*

### **Efecto de los inhibidores de CYP3A**

Los datos de una interacción fármaco-fármaco en estudio (DDI) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg IBRANCE<sup>®</sup> aumentó la exposición total palbociclib área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito ( $ABC_{inf}$ ) y la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) observada en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis única de 125 mg de IBRANCE<sup>®</sup> si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

*Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.*

### **Efecto de los inductores de CYP3A**

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina 600 mg, un potente inductor de CYP3A, con una dosis única de IBRANCE<sup>®</sup> 125 mg disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE<sup>®</sup> 125 mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos (N= 14) indican que la coadministración de dosis múltiples diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, con una dosis única de 125 mg de IBRANCE<sup>®</sup> disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de palbociclib un 32% y 11%, respectivamente, en relación con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE<sup>®</sup> administrada sola.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de la CYP3A (modafinilo) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en sujetos sanos en un 32%. Los inductores moderados del CYP3A (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) se pueden administrar en forma concurrente con IBRANCE<sup>®</sup> cuando esto sea inevitable. No son necesarios los ajustes de la dosificación.

### ***Efecto de los agentes que reducen el ácido***

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola cápsula de 125 mg de IBRANCE<sup>®</sup> con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de

protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos alimentados disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el  $ABC_{inf}$  (disminución del 13%) en comparación con una cápsula de 125 mg de IBRANCE<sup>®</sup> administrada sola.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola cápsula de IBRANCE<sup>®</sup> con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola cápsula de IBRANCE<sup>®</sup> administrada sola.

Por lo tanto, las cápsulas de IBRANCE<sup>®</sup> debería administrarse con alimentos (consulte la sección 4.2 Posología y Método de Administración).

### ***Efecto de IBRANCE<sup>®</sup> en otros medicamentos***

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado estacionario en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco (DDI, por sus siglas en inglés) en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del  $ABC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

*In vitro*, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio en pacientes con cáncer de mama mostraron que no había interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol cuando se coadministraban los 2 medicamentos.

Fulvestrant: Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre palbociclib y fulvestrant al coadministrar ambos medicamentos.

Goserelina: Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre palbociclib y goserelina al coadministrar ambos medicamentos.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de DDI en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

### ***Estudios in vitro con transportadores***

Las evaluaciones *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistemáticamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistemáticamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir a OCT1 en concentraciones de importancia clínica, así como el potencial de inhibir a P-gp o BCRP en el tracto intestinal a la dosis clínica propuesta. Basado en los datos *in vitro*, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

#### **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### **Fertilidad**

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres. Según los hallazgos de seguridad no clínicos en tejidos reproductores masculinos, es posible que la fertilidad en el hombre se encuentre comprometida por el tratamiento con IBRANCE<sup>®</sup> (consulte la Sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica). Los hombres deberían considerar la preservación de su esperma antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE<sup>®</sup>.

##### **Mujeres en edad fértil/Embarazo**

No existen estudios adecuados y bien controlados con IBRANCE<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó fetotóxico en dosis tóxicas para la madre. No se recomienda la administración de IBRANCE<sup>®</sup> durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.

Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil o sus parejas, hombres, que reciben este medicamento deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días o 97 días luego de haber finalizado el tratamiento en el caso de las mujeres y hombres, respectivamente.

##### **Lactancia**

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de IBRANCE<sup>®</sup> sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana. Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

#### **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas**

No se han realizado estudios con IBRANCE<sup>®</sup> sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga mientras toman IBRANCE<sup>®</sup> deben tener precaución a la hora de conducir u operar maquinaria

#### **4.8 Efectos Indeseables**



El perfil de seguridad global de IBRANCE® se basa en los datos combinados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con un tratamiento endocrino (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer mamario con HR positivo, HER2-negativo avanzado o metastásico.

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos combinados de 3 estudios aleatorizados dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC), ordenadas en forma decreciente según su seriedad médica.

**Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento en los Estudios 1, 2 y 3**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Efectos Indeseables al Medicamento <sup>a</sup></b>
Infecciones e infestaciones	Infecciones <sup>b</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia <sup>c</sup> Leucopenia <sup>d</sup> Anemia <sup>e</sup> Trombocitopenia <sup>f</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lacrimación Sequedad ocular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/Neumonitis <sup>*,i</sup> Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis <sup>g</sup> Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción <sup>h</sup> Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Aumento de la ALT Aumento de la AST

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EPI= enfermedad pulmonar intersticial.

\* Reacción adversa a medicamentos (RAM) identificada después de la comercialización.

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 19.0.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución del hematocrito.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración

**Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento en los Estudios 1, 2 y 3**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Efectos Indeseables al Medicamento <sup>a</sup></b>
---	--

bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción tóxica de la piel.

i. EPI/NEUMONITIS incluye todos los TP informados que forman parte de la consulta normalizada MedDRA (específica) para Enfermedad pulmonar intersticial.

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado reportadas en pacientes en tratamiento con palbociclib en los ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia, y diarrea.

Las reducciones de las dosis debido a cualquier reacción adversa se presentaron en un 34.4% de los pacientes que recibieron IBRANCE<sup>®</sup> en cualquier combinación en los estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente relacionada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en un 4.1% de los pacientes que recibieron IBRANCE<sup>®</sup> en cualquier combinación en los estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias al medicamento que se reportaron con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) en los pacientes en tratamiento con palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4.6%) y neutropenia febril (1.3%).

Las reacciones adversas serias al medicamento que se informaron con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) en los pacientes en tratamiento con palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4.1%), pirexia (1.4%) y neutropenia (1.2%).

## **4.9 Sobredosificación**

No se conoce un antídoto para palbociclib. El tratamiento de la sobredosis de IBRANCE<sup>®</sup> debe constar de medidas generales de apoyo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

Palbociclib se administra por vía oral y es un inhibidor altamente selectivo y reversible de moléculas pequeñas de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6. Las ciclinas D1 y CDK4/6 se encuentran después de varias vías de señalización que generan proliferación celular. A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib redujo la proliferación celular bloqueando la progresión de la célula de G1 a la fase S del ciclo celular. La prueba de palbociclib en un panel de líneas de células cancerígenas de mama con perfil molecular reveló una elevada eficacia contra los tipos de cáncer de mama luminal, en particular, los tipos de cáncer de mama con receptores de estrógenos (ER) positivo. Los análisis mecanísticos revelaron que la combinación de palbociclib con agentes antiestrogénicos mejoraron la reactivación del retinoblastoma (Rb) mediante la

LLD\_Ecu\_CDSv9.0\_04Ene2018\_CDSv10.0\_02Jul2018\_CDSv11.0\_05Dic2018\_CDSv12.0\_20Mar2019\_CDSv14.0\_04Nov2019\_v1

inhibición de la fosforilación de Rb, lo que genera una señalización reducida de E2F y la detención del crecimiento. La detención del crecimiento mejorada de las líneas de células del cáncer de mama con ER positivo tratadas con palbociclib y agentes antiestrogénicos se ve acompañada del aumento de envejecimiento celular, lo que deriva en una detención sostenida del ciclo celular luego de la eliminación del medicamento y el aumento del tamaño celular asociado con un fenotipo de envejecimiento. Los estudios *in vivo* que utilizan un modelo xenotrasplante de cáncer de mama con ER positivo derivado de un paciente (HBCx-34) demostraron que la combinación de palbociclib y letrozol también mejoró la inhibición de la fosforilación del Rb, la señalización posterior y el crecimiento del tumor según la dosis. Esto respalda la contribución de una detención del crecimiento que se relaciona con el envejecimiento como mecanismo asociado a la eficacia antitumoral de palbociclib/antagonista de ER combinados en los modelos de cáncer de mama con ER positivo.

En la presencia o ausencia de antiestrógenos, las células de la médula ósea tratadas con palbociclib no se volvieron senescentes y reanudaron la proliferación después de la interrupción de la administración de palbociclib, lo que es coherente con la quiescencia farmacológica. Por el contrario, las células de cáncer mamario *in vitro* se volvieron senescentes después de la administración de palbociclib o de un tratamiento con antiestrógenos con efectos aditivos en combinación y permanecieron detenidas en la presencia de antiestrógenos.

### ***Eficacia en ensayos clínicos***

#### **Estudio 1: Aleatorizado de Fase 1 / 2 de IBRANCE® en combinación con letrozol (PALOMA-1).**

La eficacia de palbociclib se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de palbociclib más letrozol contra letrozol solo llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer mamario avanzado ER positivo, HER2 negativo quienes no recibieron tratamiento sistémico previo por su enfermedad avanzada (PALOMA-1).

El estudio comprendió una porción limitada Fase 1 (N = 12), diseñada para confirmar la seguridad y tolerabilidad de la combinación palbociclib más letrozol, seguida por una porción aleatorizada Fase 2 (N = 165), diseñada para evaluar la eficacia y seguridad de palbociclib en combinación con letrozol comparado con letrozol solo en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer mamario avanzado ER positivo, HER2 negativo.

La aleatorización fue estratificada por sitio de enfermedad (visceral contra solo ósea contra otra) y por intervalo libre de enfermedad (> 12 meses desde el fin del tratamiento adyuvante a la recidiva de la enfermedad contra ≤ 12 meses desde el fin del tratamiento adyuvante a la recidiva de la enfermedad o enfermedad avanzada *de novo*).

Los datos demográficos de los pacientes y las características basales fueron generalmente equilibrados entre los grupos del estudio en términos de edad, raza, sitios de enfermedad, etapa y terapias anteriores.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia Libre de Progresión (PFS según sus siglas en inglés) valorada por el investigador y evaluada de acuerdo a los objetivos de Respuesta en Tumores Sólidos 1.0 (RECIST), versión 1.0.

La PFS mediana (mPFS) para pacientes en el grupo de palbociclib más letrozol fue de 20.2 meses (intervalo de confianza 95 % [IC]: 13.8-27.5) y 10.2 meses (IC 95 %: 5.7 a 12.6) para pacientes en el grupo de letrozol solo. La proporción de riesgo (HR) observada fue de 0.488 (IC 95 % IC: 0.319-0.748) en favor de palbociclib más letrozol, con un valor p unilateral de prueba de orden logarítmico estratificado de 0.0004.

### **Estudio 2: Fase 3 aleatorizado de IBRANCE® en combinación con letrozol (PALOMA-2).**

En un estudio multicéntrico, con grupos en paralelo, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado e internacional llevado a cabo en mujeres con cáncer mamario ER positivo, HER2 negativo avanzado o metastásico (PALOMA-2) que no habían recibido un tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada, se evaluó la eficacia de palbociclib en combinación con letrozol contra letrozol más placebo.

Se asignó aleatoriamente, en una proporción de 2:1, a un total de 666 mujeres posmenopáusicas al grupo de palbociclib más letrozol o al grupo de placebo más letrozol y se les estratificó de acuerdo con el sitio de enfermedad (visceral o no visceral), con el intervalo libre de enfermedad a partir del final del tratamiento (neo) adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad (metástasis de novo,  $\leq 12$  meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad,  $>12$  meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad) y con el tipo de tratamientos anticancerígenos (neo) adyuvantes previos (con tratamiento hormonal previo, sin tratamiento hormonal previo).

Los pacientes continuaron recibiendo sus tratamientos asignados hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el deterioro sintomático, una toxicidad inaceptable, la muerte o el retiro del consentimiento, lo que ocurriese primero. No se permitió el cruce entre los grupos de tratamiento.

Entre los grupos de palbociclib más letrozol y placebo más letrozol, los pacientes se encontraban debidamente emparejados en cuanto a los datos demográficos basales y las características de la enfermedad. La mediana de la edad de los pacientes inscritos en este estudio era de 62 años (rango de 28 a 89); 48.3% de los pacientes había recibido quimioterapia y 56.3% había recibido tratamiento antihormonal en el entorno (neo) adyuvante antes de recibir el diagnóstico de cáncer mamario avanzado, mientras que 37.2% de los pacientes no había recibido tratamiento sistémico previo en el entorno (neo) adyuvante. La mayoría de los pacientes (97.4%) presentaba enfermedad metastásica desde el periodo inicial, 22.7% de los pacientes presentaba enfermedad solamente ósea y 49.2% de los pacientes presentaba enfermedad visceral.

El criterio primario de valoración del estudio fue la PFS evaluada de acuerdo con la versión 1.1 de RECIST, según lo evaluado por el investigador. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la respuesta objetiva (OR), la duración de la respuesta (DOR), la respuesta de beneficio clínico (CBR), la supervivencia global (OS), la seguridad, los puntajes EQ-5D y la calidad de vida (QoL) relacionada con la salud evaluada con el cuestionario FACT-B.

En la fecha de corte de los datos del 26 de febrero de 2016, el estudio cumplió con su propósito primario de mejorar la PFS. El cociente de riesgos instantáneos (HR) observado fue de 0,576 (IC del 95%: 0,463; 0,718) a favor de palbociclib más letrozol, con un valor p unilateral estratificado de la prueba de rango logarítmico de <0,000001. Se realizó un análisis actualizado de los criterios primarios y secundarios de valoración luego de 15 meses de seguimiento adicionales (fecha de corte de los datos: 31 mayo de 2017). Se observó un total de 405 eventos de PFS; 245 eventos (55,2%) en el grupo con palbociclib más letrozol y 160 (72,1%) en el grupo comparador, respectivamente.

En la Tabla 5 se presentan los resultados de eficacia con base en el análisis primario y en el análisis actualizado del Estudio PALOMA-2, según la evaluación del investigador y la revisión independiente.

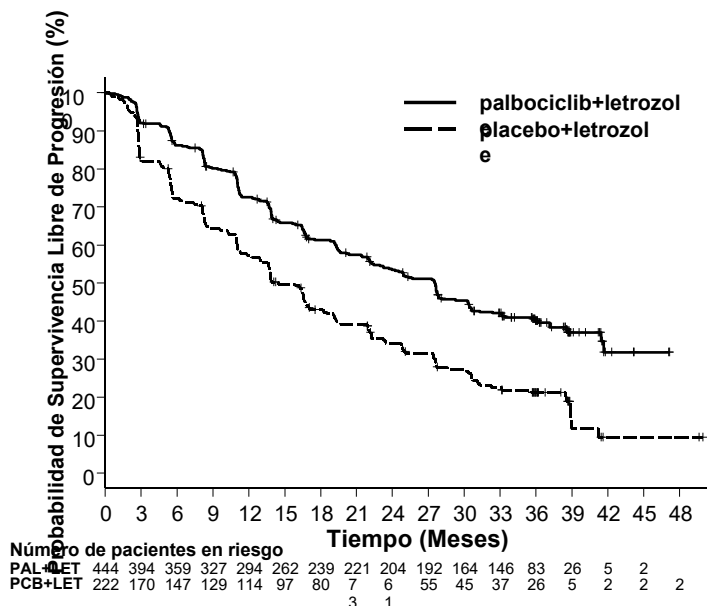
**Tabla 5. PALOMA-2 (Población con Intención de Tratar), Resultados de Eficacia Basados en las Fechas de Corte de Datos Primarias y Actualizadas**

	Análisis Primario (Fecha de corte: 26 de febrero de 2016)		Análisis Actualizado (Fecha de corte: 31 de mayo de 2017)	
	IBRANCE® más Letrozol (N=444)	Placebo más Letrozol (N=222)	IBRANCE® más Letrozol (N=444)	Placebo más Letrozol (N=222)
<b>Supervivencia Libre de Progresión Según la Evaluación del Investigador</b>				
Cantidad de Eventos (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana de la PFS [meses (IC del 95%)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Cociente de riesgos instantáneos [(IC 95%) y valor p]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
<b>Supervivencia Libre de Progresión Según la Evaluación Independiente</b>				
Cantidad de Eventos (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana de la PFS [meses (IC del 95%) y 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)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) y valor p unilateral	0,653 (0,505; 0,844), P=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
<b>OR*</b> [% (IC del 95%)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7(32,3; 45,5)
<b>OR* enfermedad medible</b> [% (IC del 95%)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
<b>DOR*</b> [meses (IC del 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)
<b>CBR*</b> [% (IC del 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=cantidad de pacientes; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable; OR=respuesta objetiva; CBR=respuesta de beneficio clínico; DOR=duración de la respuesta; PFS=supervivencia libre de progresión.

Los resultados de los criterios secundarios de valoración se basan en las respuestas confirmadas y no confirmadas, de acuerdo con RECIST 1.1.

**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar): Estudio PALOMA-2 (31 de mayo de 2017)**



Abreviaturas: LET=letrozol; PAL=palbociclib; PCB=placebo

Se realizó una serie de análisis previamente especificados de la PFS de subgrupo en función de los datos demográficos iniciales y de las características de la enfermedad iniciales, con el fin de investigar la coherencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte en el grupo con palbociclib más letrozol en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos mediante los factores de estratificación y las características iniciales en los análisis primarios y actualizados.

En el momento de los análisis actualizados, se evaluaron también los tiempos hasta el inicio de la primera y la segunda terapia anticancerígena posterior. De manera similar, también se evaluó el tiempo hasta el comienzo de la quimioterapia posterior. En la Tabla 6 se muestran los resultados de estos análisis.

**Tabla 6. Estudio PALOMA-2: Tiempo hasta el Inicio de las Terapias Anticancerígenas Posteriores (Fecha de Corte: 31 de mayo de 2017)**

	<b>IBRANCE® más letrozol (N=444)</b>	<b>Placebo más letrozol (N=222)</b>
Mediana (IC del 95%) del tiempo hasta la primera terapia posterior	28,0 (23,6; 29,6)	17,7 (14,3; 21,5)
Mediana (IC del 95%) del tiempo hasta la segunda terapia posterior	38,8 (34,4; NE)	28,8 (25,7; 33,5)
Mediana (IC del 95%) del tiempo hasta la primera quimioterapia	40,4 (34,7; 47,3)	29,9 (25,6; 35,1)

N=cantidad de pacientes; IC=intervalo de confianza

Los resultados de los análisis de los tiempos hasta el comienzo de la primera y la segunda terapia anticancerígena sistémica posterior indican que la mejoría en la PFS observada con la adición de palbociclib a letrozol, en el entorno del tratamiento de primera línea, retrasó el inicio de la primera y la segunda terapia anticancerígena. De manera similar, la terapia de primera línea con palbociclib más letrozol retrasó el inicio de la primera quimioterapia posterior, en comparación con placebo más letrozol.

Se llevó a cabo un análisis del criterio de valoración compuesto del tiempo hasta el deterioro (TTD) en la Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-Mama (FACT-B), definido como el tiempo entre el periodo inicial y la primera ocurrencia de disminución de  $\geq 7$  puntos en los puntajes de FACT-B, con base en los métodos de análisis de la supervivencia usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox y una prueba de orden logarítmico. No se observó una diferencia de importancia estadística en el TTD en los puntajes totales de FACT-B entre el grupo de palbociclib más letrozol y el grupo de placebo más letrozol (HR de 1,042 [IC del 95%: 0,838, 1,295]; valor p unilateral = 0,663).

### ***Estudio 3: Estudio aleatorizado de Fase 3 de IBRANCE® en combinación con fulvestrant (PALOMA-3)***

Se evaluó la eficacia de IBRANCE® en combinación con fulvestrant contra placebo más fulvestrant en un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado e internacional realizado en mujeres con cáncer mamario con HR positivo y HER2 negativo avanzado, sin importar su estado menopáusico, cuya enfermedad progresó después de un tratamiento endocrino previo.

Se asignó aleatoriamente, en una proporción 2:1, a un total de 521 mujeres pre/posmenopáusicas cuya enfermedad había progresado durante o dentro de 12 meses después de la finalización de un tratamiento endocrino adyuvante o dentro de 1 mes después de un tratamiento endocrino previo para la enfermedad avanzada al grupo de IBRANCE® más fulvestrant o al grupo de placebo más fulvestrant y se estratificaron por sensibilidad documentada a terapia hormonal anterior, estado menopáusico al ingreso en el estudio (pre/peri contra post menopausia), y presencia de metástasis visceral.

No se permitió el cruce entre tratamientos.

La cantidad de pacientes se equilibró bien en cuanto a los datos demográficos basales y las características de los pronósticos entre el grupo de palbociclib más fulvestrant y el grupo de placebo más fulvestrant. La mayoría de las pacientes de cada grupo de tratamiento era de raza blanca, tenía <65 años de edad, tenía sensibilidad documentada a un tratamiento hormonal previo y era posmenopáusica. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de las pacientes de cada grupo de tratamiento había recibido un régimen quimioterapéutico previo. Más de la mitad presentaba un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, presentaba metástasis visceral y había recibido más de 1 régimen hormonal previo para el diagnóstico primario.

El criterio primario de valoración del estudio fue la PFS evaluada por el investigador de acuerdo con la versión 1.1 de RECIST. Los análisis de la PFS de respaldo se basaron en una Revisión

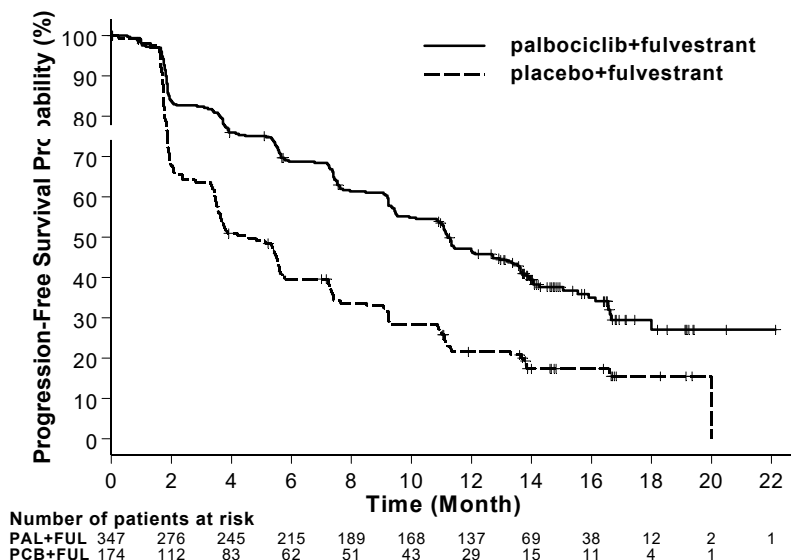
Radiológica Central Independiente. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la OR, la DOR, la CBR, la seguridad de la OS, el cambio en la QoL y el TTD. Los resultados informados por los pacientes que incluyeron la QoL global, y el dolor se midieron con el cuestionario sobre calidad de vida (QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y con el cuestionario Módulo de Cáncer Mamario (BR32).

El estudio cumplió con su criterio primario de valoración de prolongar la PFS evaluada por el investigador en el análisis interno realizado en un 82% de los eventos de PFS planificados en el análisis final, los resultados cruzaron el límite de eficacia Haybittle-Peto pre-especificado ( $\alpha=0.00135$ ), lo que demuestra una prolongación de importancia estadística de la PFS y un efecto del tratamiento de importancia clínica.

La HR estimada a partir del análisis estratificado fue de 0.422 (IC del 95%: 0,318, 0,560; p unilateral <0.000001) a favor de palbociclib más fulvestrant.

La mPFS fue de 9,2 meses (IC del 95%: 7,5, NE) en el grupo de palbociclib más fulvestrant y de 3,8 meses (IC del 95%: 3,5, 5,5) en el grupo de placebo más fulvestrant.

**Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar) – PALOMA - 3 (Corte 23 de Octubre de 2015)**



IC = intervalo de confianza; FUL = fulvestrant; N = cantidad de pacientes; NE = No estimable; PAL = palbociclib; PCB = placebo; PFS = supervivencia libre de progresión.



**Tabla 7. Resultados de Eficacia – Estudio 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)**

	Análisis Final (Corte en 05-Dic-2014)		Análisis Actualizado (Corte en 23-Oct-2015)	
	IBRANCE® más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)	IBRANCE® más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>				
Mediana de la PFS [meses (IC del 95%)]	9.2 (7.5, NE)	3.8 (3.5, 5.5)	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Proporción de riesgo [(IC del 95%) y valor p]	0.422 (0.318, 0.560), p<0.000001		0.497 (0.398, 0.620), p<0.000001	
<b>ORR</b> [% (IC del 95%)]	20.2 (16.1, 24.1)	11.5 (7.2, 17.2)	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
<b>ORR de enfermedad cuantificable</b> [% (IC del 95%)]	26.1 (21.0, 31.8)	14.5 (9.1, 21.5)	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
<b>DOR</b> [meses (IC del 95%)]	9.3 (4.0, NE)	5.7 (3.7, 5.7)	9.2 (7.2, 10.4)	7.4 (3.9, NE)
<b>CBRR</b> [% (IC del 95%)]	41.5 (36.3, 46.9)	21.8 (15.9, 28.7)	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)

CBRR = tasa de respuesta de beneficio clínico; IC = intervalo de confianza; DOR = duración de la respuesta; N = cantidad de pacientes; NE = no estimable; PFS = supervivencia libre de progresión; ORR = tasa de respuesta objetiva.

También se demostró la prolongación de la PFS en el grupo de palbociclib más fulvestrant en los subgrupos de pacientes individuales, lo que respalda la coherencia interna de los hallazgos de beneficio de la PFS dentro del estudio y que se vio respaldada por un análisis de auditoría de la BICR de una muestra aleatoria realizado en un 40.5% (N = 211) de 521 pacientes asignados aleatoriamente.

En el estudio se inscribió a mujeres pre/perimenopáusicas y estas recibieron el agonista de LHRH goserelina durante al menos 4 semanas antes y durante la duración del Estudio 2.

En el grupo de palbociclib más fulvestrant se demostró un beneficio clínico similar en la población de pacientes pre/perimenopáusicas (HR = 0.435 [IC del 95%: 0.228, 0.831] y en la población de pacientes posmenopáusicas (HR = 0.409 [IC del 95%: 0.298, 0.560]). De manera similar, la mPFS en el grupo de palbociclib más fulvestrant fue de 9.5 meses (IC del 95%: 7.2, NE) en el entorno pre/perimenopáusico contra 9.2 meses (IC del 95%: 7.5, NE) en el entorno posmenopáusico; mientras que la mPFS en el grupo de placebo más fulvestrant fue de 5.6 meses (IC del 95%: 1.8, NE) en el entorno pre/perimenopáusico contra 3.7 meses (IC del 95%: 3.5, 5.5) en el entorno posmenopáusico.

Los síntomas informados por los pacientes se evaluaron con QGQ-C30 de EORTC y QLQ-BR23 de EORTC. Un total de 335 pacientes en el grupo de palbociclib más fulvestrant y de 166 pacientes en el grupo de placebo más fulvestrant completó el cuestionario en el periodo inicial y en al menos 1 visita posterior al periodo inicial.

Los resultados de la comparación del Estado de Salud Global/QoL entre el grupo de palbociclib más fulvestrant contra fulvestrant más placebo demostraron una diferencia de importancia

estadística que favorece al grupo de palbociclib más fulvestrant en comparación con el grupo de placebo más fulvestrant (-0.9 [IC del 95% CI: -2.5, 0.7] contra -4.0 [IC del 95%: -6.3 a -1.7]; valor p bilateral=0.0313). Además, una comparación del funcionamiento emocional también demostró una diferencia de importancia estadística que favorece al grupo de palbociclib más fulvestrant en comparación con el grupo de placebo más fulvestrant (2.7 [IC del 95%: 1.1, 4.3] contra -1.9 [IC del 95%: -4.2 a 0.5], respectivamente; valor p bilateral=0.0016) (los datos no se ajustaron para realizar múltiples comparaciones).

El tiempo hasta el deterioro (TTD) se preespecificó como el tiempo entre el periodo inicial y la primera ocurrencia de un aumento de  $\geq 10$  puntos desde el periodo inicial en los puntajes de síntomas de dolor. La adición de palbociclib a fulvestrant dio como resultado un beneficio sintomático mediante el retraso significativo del TTD en los puntajes de síntomas de dolor en comparación con placebo más fulvestrant (mediana de 8.0 meses contra 2.8 meses; HR de 0.64 [IC del 95%: 0.49, 0.85];  $p < 0.001$ ).

Luego de una mediana de tiempo de seguimiento de 45 meses, se realizó el análisis final de OS con base en 310 eventos (el 59,5% de los pacientes aleatorizados). Se observó una mejora clínicamente importante de 6,9 meses en la OS mediana del grupo con palbociclib más fulvestrant en comparación con el grupo con placebo más fulvestrant, aunque este resultado no fue clínicamente importante en el nivel de importancia especificado previamente de 0,0235. En general, una mayor proporción de pacientes del grupo con placebo más fulvestrant recibió tratamientos sistémicos posteriores a la progresión en comparación con los pacientes del grupo con palbociclib más fulvestrant (el 80,5% frente al 71,8%) respectivamente. Además, el 15,5% de los pacientes aleatorizados del grupo con placebo más fulvestrant recibió palbociclib y otros inhibidores de CDK como tratamientos subsiguientes posteriores a la progresión. Los resultados de los datos finales de OS del Estudio PALOMA-3 se presentan en la Tabla 8. Los gráficos Kaplan-Meier relevantes se presentan en las Figuras 2 y 3.

**Tabla 8. Resultados de Eficacia – Estudio 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)**

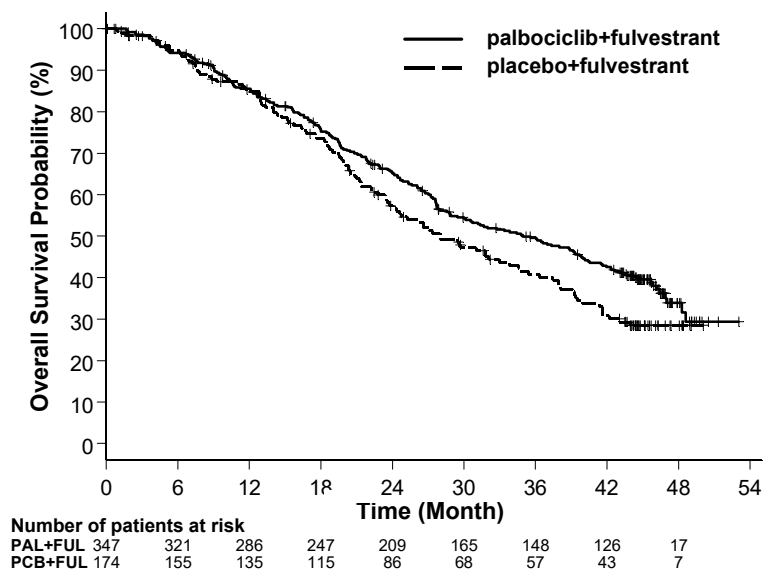
	Supervivencia Global Final (OS) (Corte de los datos 13-Abr-2018)	
	IBRANCE® más Fulvestrant (N=347)	Placebo más Fulvestrant (N=174)
Cantidad de casos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana (meses [95% IC])	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Cociente de riesgos (95% IC) y valor p <sup>†</sup>	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 <sup>†*</sup>	

IC= Intervalo de confianza

\*Sin importancia estadística

† Valor p unilateral de la prueba de rango logarítmica estratificado con la presencia de metástasis visceral y la susceptibilidad a tratamientos endocrinos aleatorizados previos.

**Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de Supervivencia Global (Población con la Intención de Tratar) – PALOMA 3**



FUL= fulvestrant; PAL= palbociclib; PCB= placebo

Se observó un impacto positivo del tratamiento con palbociclib más fulvestrant en comparación con el tratamiento con placebo más fulvestrant sobre la OS en la mayoría de los subgrupos especificados previamente. Debido a la baja cantidad de eventos y el menor tamaño de la muestra en algunos de los subgrupos especificados previamente, no siempre se pudo determinar la magnitud del impacto estimado del palbociclib sumado a fulvestrant. En la Tabla 9 que aparece a continuación se informan los resultados de la OS obtenidos de los subgrupos de pacientes definidos por los factores de estratificación en la aleatorización.

<b>Tabla 9. Supervivencia Global en los Subgrupos de Pacientes Definidos por los Factores de Estratificación</b>				
	<b>PAL + FUL</b>	<b>PCB + FUL</b>	<b>HR (95% IC)</b>	<b>Valor p*</b>
<b>Subgrupo IDT</b>	<b>ne/N</b>	<b>ne/N</b>		
<b>Estado Menopáusico al Iniciar el Estudio</b>				
Postmenopáusico	161/275	91/138	0,73 (0,57; 0,95)	p=0,009
Peri/premenopáusico	40/72	18/36	1,07 (0,61; 1,86)	p=0,41
<b>Sensibilidad Documentada a Tratamientos Hormonales Previos</b>				
Sí	150/274	84/136	0,72 (0,55; 0,94)	p=0,008
No	51/73	25/38	1,14 (0,70; 1,84)	p=0,297
<b>Lugar de la Enfermedad Metástasica</b>				
Visceral	138/206	72/105	0,85 (0,64; 1,13)	p=0,132
No visceral	63/141	37/69	0,69 (0,46; 1,04)	p=0,036

IC= Intervalo de confianza; FUL= fulvestrant; HR= Cociente de riesgos; IDT= Intención de tratar; ne= Número de eventos; N= Cantidad de pacientes; PAL= palbociclib; PCB= Placebo

\*Valor p unilateral. No se realizaron ajustes por multiplicidad en los análisis de los subgrupos.

Las probabilidades de supervivencia estimadas para el grupo con palbociclib más fulvestrant en comparación con placebo más fulvestrant fueron, respectivamente: 65,3% (95% IC: 59,9; 70,2) frente a 57,3% (95% IC: 49,2; 64,6) a los 2 años y 49,6% (95% IC: 44,0; 54,9) frente a 40,8% (95% IC: 32,9; 48,5) a los 3 años.

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Se caracterizó la farmacocinética de palbociclib en pacientes con tumores sólidos, incluido el cáncer de mama avanzado y en sujetos sanos.

### Absorción

El tiempo hasta la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) de palbociclib se observa, generalmente, entre 6 y 12 horas luego de la administración oral de cápsulas de IBRANCE®. La biodisponibilidad absoluta media de palbociclib luego de una dosis oral de 125 mg es del 46%. En el rango de dosis de 25 mg a 225 mg, el ABC y la  $C_{max}$  aumentaron proporcionalmente con la dosis en general. El estado de equilibrio se alcanzó en el lapso de 8 días luego de la repetición de dosis una vez al día. Con la administración única diaria repetida, el palbociclib se acumula a una tasa de acumulación mediana de 2,4 (rango 1,5 a 4,2).

Efecto de los Alimentos: La absorción de palbociclib y la exposición eran muy bajas en aproximadamente el 13% de la población bajo la condición de ayuno. La ingesta de alimentos aumentó la exposición palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no alteró la exposición palbociclib en el resto de la población de forma clínicamente relevante. Por lo tanto,

la ingesta de alimentos reduce la variabilidad entre sujetos de la exposición palbociclib, que apoya la administración de cápsulas de IBRANCE<sup>®</sup> con los alimentos.

En comparación con la administración de palbociclib en condiciones de ayuno durante la noche, el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de palbociclib aumentaron en un 21% y 38% cuando se lo administró con alimentos de alto contenido graso, en un 12% y 27% cuando se lo administró con alimentos de bajo contenido graso, y en un 13% y 24% cuando se lo administró con alimentos de contenido graso moderado 1 hora antes y 2 horas después de la administración de la dosis con palbociclib. Además, la ingestión de alimento redujo significativamente la variabilidad entre pacientes e intrasujetos de la exposición a palbociclib. En función de estos resultados, las cápsulas de IBRANCE<sup>®</sup> deben administrarse con alimentos.

Efecto de los medicamentos de elevación del pH gástrico: En un estudio en la que participaron sujetos sanos, la coadministración de una sola cápsula de 125 mg de IBRANCE<sup>®</sup> con múltiples dosis de rabeprazol PPI en sujetos alimentados disminuyó la  $C_{max}$  de palbociclib en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el  $ABC_{inf}$  (disminución del 13%) cuando se la comparó con una única cápsula de IBRANCE<sup>®</sup> administrada sola. Dado el efecto reducido sobre el pH gástrico de los antagonistas de los receptores H2 y antiácidos locales en comparación con los PPI, se espera que el efecto de estas clases de agentes reductores de la acidez sobre la exposición palbociclib en condiciones de alimentación a ser mínima. Bajo condiciones de alimentación que no hay un efecto clínicamente relevante de los PPI, antagonistas de los receptores H2 o antiácidos locales sobre la exposición palbociclib. En otro estudio en la que participaron sujetos sanos, la coadministración de una única cápsula de 125 mg de IBRANCE<sup>®</sup> con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de palbociclib en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola cápsula de IBRANCE<sup>®</sup> administrada sola.

### **Distribución**

La unión de palbociclib a las proteínas de plasma humano *in vitro* fue de ~85%, sin dependencia de la concentración en el rango de concentración de 500 ng/mL a 5000 ng/mL. La fracción media no unida ( $f_u$ ) media de palbociclib en el plasma humano *in vivo* aumentó progresivamente con el deterioro de la función hepática. No hubo una tendencia obvia en la  $f_u$  media de palbociclib en el plasma humano *in vivo* con el deterioro de la función renal. El volumen geométrico medio aparente de distribución ( $V_z/F$ ) fue de 2583 (26%) L.

### **Metabolismo**

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que palbociclib se somete a una metabolización hepática amplia en humanos. Después de la administración oral de una sola dosis de 125 mg de [<sup>14</sup>C] palbociclib a seres humanos, las vías metabólicas primarias principales para palbociclib incluyeron la oxidación y sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. Palbociclib fue la entidad derivada de un medicamento en circulación más importante en el plasma. El metabolito en circulación más importante fue un conjugado de glucurónido de palbociclib, si bien solamente representó el 1,5% de la dosis administrada en los excrementos. La mayor parte del material se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el componente relacionado con el medicamento más importante, ya que representó el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y las enzimas de

sulfotransferasa (SULT) recombinante indicaron que CYP3A y SULT2A1 se encuentran principalmente involucrados en el metabolismo de palbociclib.

### **Eliminación**

La eliminación (CL/F) oral geométrica media aparente de palbociclib fue de 63,08 L/h y la media de vida media de eliminación plasmática fue de 28,8 horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. En 6 sujetos masculinos sanos a quien se les administró una sola dosis oral de [<sup>14</sup>C] palbociclib, se recuperó en 15 días una mediana del 91,6% de la dosis total radiactiva administrada; la principal vía de excreción fueron las heces (74,1% de la dosis) y el 17,5% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción de palbociclib inalterado en las heces y la orina fue del 2,3% y del 6,9% de la dosis administrada, respectivamente.

### **Edad, sexo y peso corporal**

En función de un análisis de farmacocinética poblacional en 183 pacientes con cáncer (50 pacientes masculinos y 133 femeninos, con edades entre los 22 y 89 años, y con un peso corporal entre los 37,9 y 123 kg), el sexo no tuvo efectos en la exposición a palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron un efecto clínico importante en dicha exposición.

### **Población pediátrica**

La farmacocinética de palbociclib no ha sido evaluada en pacientes  $\leq 18$  años.

### **Población de edad avanzada**

De 444 pacientes que recibieron IBRANCE<sup>®</sup> en el Estudio 2, 181 pacientes (41%) tenían  $\geq 65$  años de edad. De los 347 pacientes que recibieron IBRANCE<sup>®</sup> en el Estudio 3, 86 pacientes (24,8%) tenían  $\geq 65$  años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad de IBRANCE<sup>®</sup> entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

### **Deterioro hepático**

Los datos provenientes de un ensayo farmacocinético en sujetos con distintos grados de función hepática indican que la exposición no unida a palbociclib ( $ABC_{inf}$  no unida) disminuyó en un 17% en los sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh clase A) y aumentó en un 34% y 77% en los sujetos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B) y severo (Child-Pugh clase C), respectivamente, con relación a los sujetos con función hepática normal. La exposición pico no unida a palbociclib ( $C_{max}$  no unida) aumentó en un 7%, 38% y 72% para el deterioro hepático leve, moderado y severo, respectivamente, con relación a los sujetos con función hepática normal. Además, con base en un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó 183 pacientes con cáncer avanzado, donde 40 pacientes padecían deterioro hepático leve según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (bilirrubina total  $\leq$  Límite Superior Normal [LSN] y Aspartato Aminotransferasa [AST]  $>$ LSN, o bilirrubina total  $>1.0$  a  $1.5 \times$  LSN y cualquier AST), el deterioro hepático leve no tuvo efecto sobre la farmacocinética (PK) de palbociclib.

### **Deterioro renal**

Los datos provenientes de un ensayo farmacocinético en sujetos con distintos grados de función renal indican que la exposición total a palbociclib ( $ABC_{inf}$ ) aumentó en un 39%, 42% y 31% con deterioro renal leve ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$ ), moderado ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ) y severo ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ), respectivamente, con relación a los sujetos con función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$ ). La exposición pico a palbociclib ( $C_{max}$ ) aumentó en un 17%, 12% y

15% con el deterioro renal leve, moderado y severo, respectivamente, con relación a los sujetos con función renal normal. Además, con base en un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó 183 pacientes con cáncer avanzado, donde 73 pacientes padecían deterioro renal leve y 29 pacientes padecían deterioro renal moderado, el deterioro renal leve y moderado no tuvieron efecto sobre la PK de palbociclib. No se ha estudiado la farmacocinética de palbociclib en los pacientes que necesitan hemodiálisis.

### **Raza asiática**

En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, los valores del  $ABC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  de palbociclib fueron un 30% y un 35% más elevados, respectivamente, en sujetos japoneses cuando se los comparó con sujetos no asiáticos luego de una dosis oral única. Sin embargo, este hallazgo no se reprodujo de manera consistente en estudios posteriores en pacientes japoneses o asiáticos con cáncer de mama después de dosis múltiples. Sobre la base de un análisis de los datos farmacocinéticos, de seguridad y de eficacia acumulativos en las poblaciones asiáticas y no asiáticas, no se considera necesario un ajuste de la dosis basado en la raza asiática.

### **Electrofisiología cardíaca**

Se evaluó el efecto de palbociclib sobre el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) con electrocardiogramas (ECG) sincronizados que evaluaron el cambio desde el periodo inicial y los datos farmacocinéticos correspondientes en 77 pacientes con cáncer de mama. Palbociclib no prolongó el QTc a ningún alcance de importancia clínica con la dosis recomendada de 125 mg al día (Programa 3/1).

## **5.3 Información de Seguridad Preclínica**

Los hallazgos sobre el órgano objetivo primario después de una dosis única y/o la repetición de esta incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductivos masculinos en ratas y perros, además de efectos sobre los huesos y sobre los incisivos en crecimiento activo en el caso de las ratas. Por lo general, estas toxicidades sistémicas se observaron en exposiciones de importancia clínica con base en el ABC. Se establecieron reversiones parciales y completas de los efectos hematolinfopoyéticos, sobre el sistema reproductivo masculino y sobre los dientes incisivos, mientras que el efecto sobre los huesos no se revirtió después de un periodo de 12 semanas sin dosificación. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc, disminución de la frecuencia cardíaca y aumento del intervalo RR y de la presión arterial sistólica) en perros telemetrados a  $\geq 4$  veces la exposición clínica humana con base en  $C_{max}$ .

### **Carcinogenicidad**

Se evaluó la carcinogenicidad de palbociclib en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos y en un estudio de 2 años en ratas. Palbociclib arrojó resultados negativos para carcinogenicidad en ratones transgénicos en dosis de hasta 60 mg/kg/día (nivel sin efecto observado [NOEL] aproximadamente 11 veces la exposición clínica humana en función del ABC). El hallazgo neoplásico relacionado con palbociclib en ratas incluyó un aumento de la incidencia de tumores de las células microgliales en el sistema nervioso central de machos con una dosis de 30 mg/kg/día; no se observaron hallazgos neoplásicos en ratas hembras en ninguna de las dosis hasta 200 mg/kg/día. El NOEL de los efectos de carcinogenicidad relacionados con palbociclib fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición clínica humana en función del ABC) y 200 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica humana en función del

ABC) en machos y hembras, respectivamente. Se desconoce la importancia del hallazgo neoplásico en ratas macho para los humanos.

### **Genotoxicidad**

En un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames), no se observó una mutagénesis del palbociclib, y en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro no indujo aberraciones cromosómicas estructurales.

Palbociclib indujo presencia de micronúcleo mediante un mecanismo aneugénico en células de ovario de hámster chino in vitro y en la célula ósea de ratas macho en dosis  $\geq 100$  mg/kg/día. El nivel de efecto no observado para la aneugenicidad fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica humana según el ABC.

### **Deterioro de la fertilidad**

Palbociclib no afectó ni el apareamiento ni la fertilidad en ninguna de las dosis probadas de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente el triple de la exposición clínica humana según el área bajo la curva [ABC]) y no se observaron efectos adversos en el tejido reproductivo femenino en estudios de toxicidad con repetición de dosis de hasta 300 mg/kg/día en ratas y 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 5 y 3 veces la exposición clínica humana según el ABC, respectivamente).

Se considera que el palbociclib tiene el potencial de deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos de sexo masculino, a partir de hallazgos no clínicos en ratas y perros. Entre los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal se encontraron disminución del peso del órgano, atrofia o degeneramiento, hipospermia, restos celulares intratubulares, densidad y motilidad espermática más bajas y disminución de la secreción. Estos hallazgos se observaron en ratas o perros con exposiciones  $\geq 9$  veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica humana según el ABC, respectivamente. Se observó reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductivos masculinos en ratas y perros tras periodos de descanso farmacológico de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos sobre los órganos reproductivos masculinos, no se observaron efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición clínica humana según el ABC.

### **Toxicidad en el desarrollo**

El palbociclib resultó fetotóxico en animales gestantes. Se observó una incidencia aumentada de una variación esquelética (incidencia aumentada de una costilla presente en la séptima vértebra cervical) a  $\geq 100$  mg/kg/día. Se observaron pesos corporales reducidos en fetos en una dosis tóxica para la maternidad de 300 mg/kg/día en ratas (3 veces la exposición clínica humana, con base en el ABC), y un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas, entre ellas falanges pequeñas en las patas delanteras con dosis maternas tóxicas de 20 mg/kg/día en conejos (el cuádruple de la exposición clínica humana según el ABC). No se ha examinado la exposición fetal real y la transferencia a través de la placenta.

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de Excipientes**



Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio y cubiertas de cápsula de gelatina dura.

**Ibrance® 75 mg:** cápsula de cuerpo y tapa de color naranja claro contiene: gelatina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

**Ibrance® 100 mg:** cápsula de cuerpo color naranja claro y tapa de color caramelo contiene: gelatina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

**Ibrance® 125 mg:** cápsula de cuerpo color caramelo y tapa de color caramelo contiene: gelatina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.

La tinta de impresión contiene laca, dióxido de titanio, hidróxido de amonio, propilenglicol y simeticona.

## **6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

## **6.3 Período de Validez**

48 meses.

## **6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento**

Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C.

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

## **6.5 Naturaleza y Contenido del Envase**

Frascos de HDPE con tapa de polipropileno (PP).

### **Presentaciones Comerciales:**

**Ibrance® 75 mg:** Frasco x 21 cápsulas e inserto\*.

**Ibrance® 100 mg:** Frasco x 21 cápsulas e inserto\*.

**Ibrance® 125 mg:** Frasco x 21 cápsulas e inserto\*.

\*Presentación actualmente comercializada.

## **6.6 Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones**

No aplica.

**Fabricado por:** Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania

**Importado y distribuido por:** Pfizer PFE Cía. Ltda Quito - Ecuador

**Basado en Documento de Producto v9.0 del 04 de Enero de 2018, v10.0 del 02 de Julio de 2018, v11.0 del 05 de Diciembre de 2018, v12.0 del 20 de Marzo de 2019 y v14.0 del 04 de Noviembre de 2019**

Nombre Genérico: Palbociclib

Número del Documento de Producto: 14.0

Fecha: 04 de Noviembre de 2019

Reemplaza: 12 de Junio de 2017