

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### Ibrance-21<sup>®</sup>

Palbociclib

Cápsulas

**75 mg, 100 mg y 125 mg**

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:**

Ibrance-21<sup>®</sup>

**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA :**

Palbociclib

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

---

**Forma farmacéutica**

Cada cápsula contiene:

Palbociclib	75 mg	100 mg	125 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

---

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Ibrance-21 -está indicado en mujeres (con tratamiento previo) para el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico RH positivo y HER2 negativo:

- En combinación con Letrozol como terapia endócrina inicial en mujeres postmenopáusicas.
- En mujeres postmenopáusicas y pre y perimenopáusicas (bajo supresión o ablación ovárica) en combinación con Fulvestrant en mujeres que han recibido un tratamiento previo.

**5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA:**

**Propiedades Farmacocinéticas**

La farmacocinética de palbociclib se caracterizó en pacientes con tumores sólidos incluyendo cáncer mamario avanzado y en sujetos sanos.

### Absorción

El tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de palbociclib es, por lo general, de entre 6 y 12 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad media absoluta de palbociclib después de una dosis oral de 125 mg es del 46 %. En el intervalo de dosis de 25 mg a 225 mg, el ABC (área bajo la curva) y  $C_{m\acute{a}x}$  en general se incrementan proporcionalmente con la dosis. El estado de equilibrio se alcanzó dentro de los 8 días subsecuentes a una dosis diaria repetida. Con la administración repetida una vez al día, palbociclib se acumula con una proporción mediana de acumulación de 2.4 (intervalo 1.5 a 4.2).

Efecto del alimento: La absorción y exposición a Palbociclib fueron muy bajos en cerca de 13 % de la población bajo la condición de ayuno. La ingestión de alimento incrementó la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población a un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, la ingestión de alimento redujo la variabilidad entre sujetos de la exposición a palbociclib, apoyando la administración de Ibrance-21 con alimentos.

Comparado a palbociclib administrado durante la noche bajo condiciones de ayuno, el  $ABC_{inf}$  y  $C_{max}$  de palbociclib aumentaron en un 21 % y 38 % cuando se administran con alimentos ricos en grasa; en 12 % y 27 % cuando se administran con alimento escaso en grasa, y en 13 % y 24 % cuando se administró alimento moderado en grasa una hora antes y dos horas después de la dosis palbociclib. Además, la ingestión de alimento redujo significativamente la variabilidad de exposición a palbociclib entre sujetos y dentro de sujetos. Basados en estos resultados, palbociclib se debe tomar con alimento.

**El pH gástrico eleva el efecto de la medicación:** En un estudio en sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de 125 mg de Ibrance-21 con dosis múltiples del Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP) rabeprazol bajo condiciones de alimentación disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 41 %, pero tuvo un impacto limitado sobre el  $ABC_{inf}$  (disminución del 13 %), cuando se comparó a una dosis única de 125 mg de Ibrance-21 administrada sola. Dado el reducido efecto sobre el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y antiácidos locales comparados a los IBPs, el efecto de estas clases de agentes reductores de ácido sobre exposición a palbociclib bajo condiciones de alimentación se espera que sea mínima. Bajo condiciones de alimentación no hay un efecto clínicamente relevante de los IBPs, los antagonistas del receptor H2, o de los antiácidos locales sobre la exposición a palbociclib. En otro estudio de sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de 125 mg de Ibrance-21 con dosis múltiples del IBP rabeprazol bajo condiciones de ayuno disminuyó el  $ABC_{inf}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en 62 % y 80 %, respectivamente, cuando se comparó con una dosis única de Ibrance-21 administrada sola.

### Distribución

La unión de palbociclib a proteínas del plasma humano in vitro fue aproximadamente del ~85 %, sin dependencia de la concentración sobre el rango de concentración de 500 ng/mL a 5000 ng/mL. La fracción media no unida ( $f_u$ ) 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 de distribución aparente de la media geométrica ( $V_z/F$ ) fue 2583 (26%) L.

### **Metabolismo**

Estudios In vitro e in vivo indican que palbociclib sufre un metabolismo hepático extenso en los humanos. Después de administración oral de una dosis única de 125 mg de [<sup>14</sup>C]palbociclib a humanos, la vía metabólica primaria para palbociclib involucró oxidación y sulfonación, con acilación y glucuronidación contribuyendo como vías menores. Palbociclib fue la mayor entidad circulante en plasma derivada de fármaco. El principal metabolito circulante fue un glucurónido conjugado de palbociclib, aunque en la excreta sólo representó el 1.5 % de la dosis administrada. La mayor parte del material se excretó como metabolitos. En las heces, el ácido sulfámico conjugado de palbociclib fue el mayor componente relacionado al fármaco explicando 25.8 % de la dosis administrada. Estudios in vitro con hepatocitos humanos, fracciones hepáticas citosólicas y S9, y enzimas de sulfotransferasa recombinante (SULT) indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucrados en el metabolismo del palbociclib.

### **Eliminación**

La media geométrica de depuración oral aparente (CL/F) de palbociclib fue de 63.08 L/h, y la media de eliminación en plasma fue de 28.8 horas en pacientes con cáncer mamario avanzado. En 6 sujetos masculinos sanos se administró una dosis oral simple de [<sup>14</sup>C] palbociclib, una mediana de 91.6 % de la dosis total radioactiva administrada se recuperó en 15 días; las heces (74.1 % de la dosis) fue la mayor ruta de excreción, con un 17.5 % de la dosis recuperada en la orina. La excreción de palbociclib inalterado en heces y orina fue del 2.3% y 6.9% de la dosis administrada, respectivamente.

### **Edad, género, y peso corporal**

Con base en un análisis farmacocinético de población en 183 pacientes con cáncer (50 pacientes hombres y 133 mujeres, edad de 22 a 89 años, y peso corporal de 37.9 a 123 kg), el género no tuvo efecto sobre la exposición de palbociclib, y la edad y el peso corporal no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la exposición a palbociclib.

### **Población pediátrica**

Todavía no se ha evaluado la farmacocinética de palbociclib en pacientes ≤18 años de edad.

### **Población de adultos mayores**

De 444 pacientes que recibieron lbrance-21 en el Estudio 2, 181 (41%) tenían ≥65 años de edad. De 347 pacientes que recibieron lbrance-21 en el Estudio 3, 86 (24.8%) tenían ≥65 años de edad. No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o efectividad de lbrance-21 entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

### **Daño 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<sub>inf</sub> 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 ( $C_{\text{máx}}$  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.

### **Daño renal**

Los datos provenientes de un ensayo farmacocinético en sujetos con distintos grados de función renal indican que la exposición total a palbociclib ( $ABC_{\text{inf}}$ ) aumentó en un 39%, 42% y 31% con deterioro renal leve ( $60 \text{ mL/min} \leq CrCl < 90 \text{ mL/min}$ ), moderado ( $30 \text{ mL/min} \leq CrCl < 60 \text{ mL/min}$ ) y severo ( $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ ), respectivamente, con relación a los sujetos con función renal normal ( $CrCl \geq 90 \text{ mL/min}$ ). La exposición pico a palbociclib ( $C_{\text{máx}}$ ) 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  $ABC_{\text{inf}}$  y  $C_{\text{máx}}$  de palbociclib fueron 30% y 35% más altos, respectivamente, en sujetos japoneses cuando se les comparó con sujetos no asiáticos después de una dosis oral única. Sin embargo, este hallazgo no se produjo consistentemente en estudios posteriores en pacientes de cáncer de mama japoneses o asiáticos después de dosis múltiples. Basado en análisis de datos farmacocinéticos, de seguridad y de eficacia acumulados en las poblaciones asiáticas y no asiáticas, no se considera necesario ajustar la dosis en función de la raza asiática.

### **Electrofisiología cardiaca**

Se evaluó el efecto de palbociclib sobre el intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca (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).

### **Propiedades farmacodinámicas**

Palbociclib es una molécula pequeña tomada oralmente y es un inhibidor altamente selectivo, reversible, de las cinasas dependientes de la ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y CDK4/6 están situadas corriente abajo de múltiples vías de señalización que llevan a la proliferación celular. A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib redujo la proliferación

celular bloqueando el avance de la célula desde la fase G1 a la S del ciclo celular. Las pruebas de palbociclib en un panel de linajes de células de cáncer mamario molecularmente perfiladas revelaron una alta eficacia contra cánceres mamaros luminales, en particular cánceres mamaros con receptores de estrógenos (ER) positivos. El análisis mecanístico reveló que la combinación de palbociclib con agentes anti-estrógeno incrementó la re-activación de retinoblastoma (Rb) a través de la inhibición de la fosforilación Rb causando una señalización E2F reducida y detención del crecimiento. El incremento de la detención del crecimiento de los linajes celulares de cáncer mamario ER-positivos tratados con palbociclib y agentes anti-estrógeno se acompaña por un incremento del envejecimiento celular causando una detención sostenida del ciclo celular subsecuente a la remoción del fármaco y un incremento del tamaño de la célula relacionado con un fenotipo senescente. Los estudios in vivo usando un modelo de xenoinjerto de cáncer mamario ER-positivo (HBCx-34) derivado de un paciente demostró que la combinación de palbociclib y letrozol mejoraron aún más la inhibición de la fosforilación de Rb, señalización posterior y crecimiento del tumor dependiente de la dosis. Esto apoya la contribución de la detención del crecimiento relacionada con la senescencia como un mecanismo relacionado con la eficacia antitumoral de la combinación de palbociclib/antagonistas de ER en modelos de cáncer mamario ER positivos.

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-21 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 lbrance-21 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, ≤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.

El estudio cumplió con el propósito primario de mejorar la PFS. La HR estimada fue de 0.576 (IC del 95%: 0.463, 0.718) a favor de palbociclib más letrozol, con un valor p unilateral de la prueba del orden logarítmico estratificada de <0.000001. La mPFS para los pacientes en el grupo de palbociclib más letrozol fue de 24.8 meses (IC del 95%: 22.1, No estimable [NE]) y de 14.5 meses (IC del 95%: 12.9, 17.1) para los pacientes en el grupo de placebo más letrozol. El efecto del tratamiento de la combinación sobre la PFS también fue apoyado por una revisión independiente de las radiografías con una HR estimada de 0.653 (IC del 95%: 0.505, 0.844).

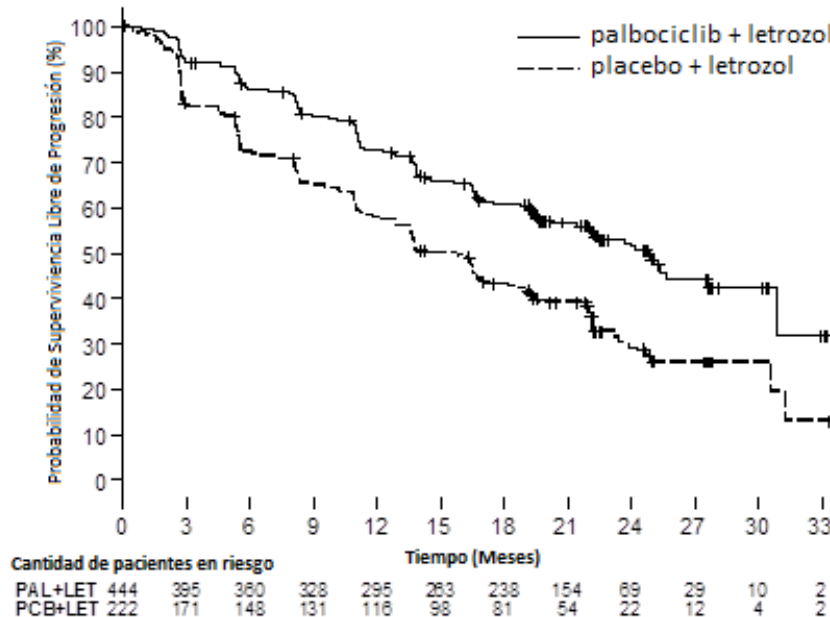
Los datos de eficacia del estudio PALOMA-2 se resumen en la Tabla 1 y la curva Kaplan-Meier para la PFS se presenta en la Figura 1.

**Tabla 1. Resultados de Eficacia del Estudio PALOMA-2 (Población con Intención de Tratar)**

	<b>Ibrance-21 más Letrozol (N = 444)</b>	<b>Placebo más Letrozol (N = 222)</b>
<b>Mediana de la Supervivencia Libre de Progresión [Meses (IC del 95%)]</b>		
Evaluación del investigador	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)
HR (IC del 95%) y valor p unilateral	0.576 (0.463, 0.718), p<0.000001	
Revisión radiográfica independiente	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)
HR (IC del 95%) y valor p unilateral	0.653 (0.505, 0.844), p<0.000532	
<b>Criterios Secundarios de Valoración de la Eficacia (Evaluación del Investigador)</b>		
ORR [% (IC del 95%)]	46.4 (41.7, 51.2)	38.3 (31.9, 45.0)
ORR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)
DOR (enfermedad medible) [meses (IC del 95%)]	20.1 (19.3, 28.0)	16.7 (13.8, 22.5)
CBRR [ % (IC del 95%)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)

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

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



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

Se realizó una serie de análisis de PFS de subgrupo previamente especificados con base en los datos demográficos basales y en las características de la enfermedad 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 de palbociclib más letrozol en todos los subgrupos individuales de pacientes definidos mediante factores de estratificación y características basales. Esto se hizo evidente en los pacientes con metástasis visceral (HR de 0.67 [IC del 95%: 0.50, 0.89], mPFS: 19.2 contra 12.9 meses) o sin metástasis visceral (HR de 0.48 [IC del 95%: 0.34, 0.67], mPFS: no alcanzada [NR] contra 16.8 meses) y en pacientes con enfermedad solo ósea (HR de 0.36 [IC del 95%: 0.22, 0.59], mPFS: NR contra 11.2 meses) o sin enfermedad solo ósea (HR de 0.65 [IC del 95%: 0.51, 0.84], mPFS: 22.2 contra 14.5 meses).

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-21 en combinación con fulvestrant*

Se evaluó la eficacia de Ibrance-21 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-21 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.

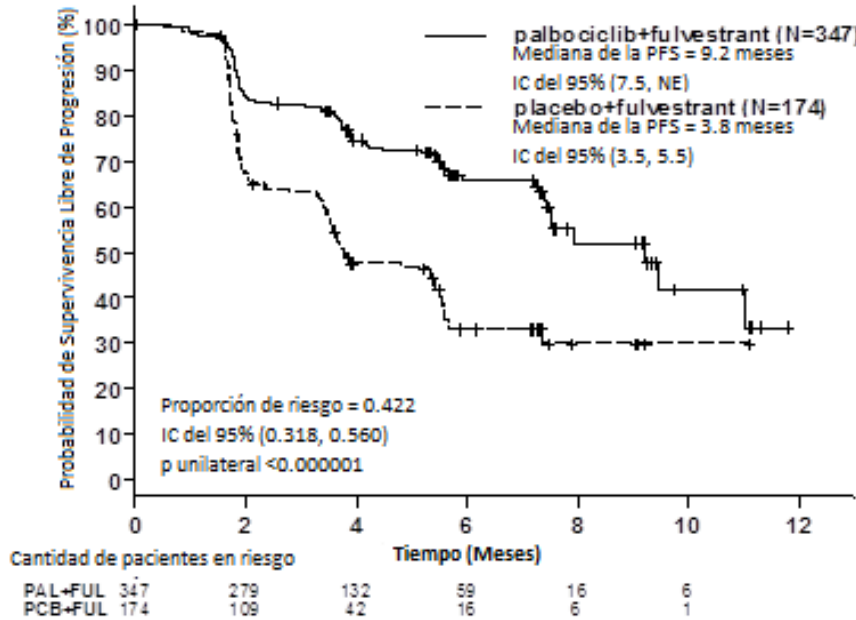
El criterio primario de valoración del estudio fue la PFS evaluada por el investigador de acuerdo con la versión 1.1 de RECIST. Los análisis de la PFS de respaldo se basaron en una Revisión Radiológica Central Independiente. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la OR, la DOR, la CBR, la 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) – Estudio 3 (Corte en 2014-12-05)



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

**Tabla 2. Resultados de Eficacia – Estudio 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)**

	Análisis Final (Corte en 2014-12-05)		Análisis Actualizado (Corte en 2015-10-23)	
	Ibrance-21 más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)	Ibrance-21 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/perimenopáusicos contra 9.2 meses (IC del 95%: 7.5, NE) en el entorno posmenopáusicos; 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/perimenopáusicos contra 3.7 meses (IC del 95%: 3.5, 5.5) en el entorno posmenopáusicos.

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];  $p < 0.001$ ).

## 6. CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al palbociclib, o a cualquier otro ingrediente del producto.

No se use en el embarazo y la lactancia.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES:

Es necesario que se realicen biometrías hemáticas de control cada 3 o 4 semanas.

### Neutropenia

Se han observado disminuciones en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con lbrance-21. En los pacientes que recibieron lbrance-21 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.

Se debe monitorear el recuento sanguíneo completo antes del inicio del tratamiento con lbrance-21 y al inicio de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos y según se indique clínicamente.

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.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la disminución de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollen neutropenia de Grado 3 o 4 (ver sección Dosis y Vía de Administración, Tabla 3).

### **Infecciones**

Ibrance-21 puede predisponer a sufrir infecciones ya que tiene propiedades mielosupresoras.

Se han informado infecciones de cualquier grado en una tasa más alta de pacientes tratados con Ibrance-21 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-21 en cualquiera de las combinaciones en comparación con pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (2.5% y 0%, respectivamente).

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección y se les debe tratar según sea adecuado médicamente (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

Los médicos deben instruir a los pacientes para que informen sin demora cualquier episodio de fiebre.

### **Efectos sobre capacidad para conducir automóviles y usar maquinaria**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Ibrance-21 en la capacidad para conducir automóviles u operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que experimentan fatiga en tanto toman Ibrance-21 deben tener precaución cuando manejen automóviles u operen maquinaria.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

### **Mujeres en edad fértil/embarazadas**

No existen estudios adecuados y bien controlados en los que se haya administrado Ibrance-21 a mujeres embarazadas. Con base en los hallazgos en animales y en el mecanismo de acción, palbociclib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib fue teratógeno y fetotóxico en dosis tóxicas para la maternidad. No se recomienda la administración de Ibrance-21 durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.

Las mujeres en edad fértil que se encuentren en tratamiento con este medicamento o sus parejas, hombres, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días después de haber completado el tratamiento en el caso de las mujeres y 97 días en el caso de los hombres.

### **Lactancia**

No se han realizado estudios en humanos con el fin de evaluar el efecto de Ibrance-21 sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o los efectos que podría provocar en el niño amamantado. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche materna humana. Las pacientes en tratamiento con palbociclib no deben amamantar.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

El perfil de seguridad global de Ibrance-21 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 3 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 3. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento <sup>a</sup>
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 lagrimeo Ojos secos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis <sup>g</sup> Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>h</sup> Alopecia Piel reseca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Pirexia
Pruebas complementarias	Aumento de la ALT Aumento de la AST

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

<sup>a</sup> Los términos preferentes (TP) se presentan de acuerdo con MedDRA 19.0.

<sup>b</sup> INFECCIONES incluye cualquier TP informado que sea parte de las Infecciones e Infestaciones de la Clasificación por Órganos y Sistemas.

<sup>c</sup> NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

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

<sup>e</sup> ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de hemoglobina, Disminución de hematocritos.

<sup>f</sup> TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

<sup>g</sup> ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Úlcera bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor bucal, Malestar orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

<sup>h</sup> ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción tóxica de la piel.

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (≥20%) de cualquier grado reportadas en >10% de los 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 lbrance-21 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 lbrance-21 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%).

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Palbociclib es metabolizado primariamente por el CYP3A y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT2A1. In vivo, el palbociclib es un inhibidor del CYP3A dependiente de tiempo.

*Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de palbociclib*

### Efecto de inhibidores del CYP3A

Datos de un estudio de interacción medicamentosa (DDI) en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples de 200 mg de itraconazol con una dosis única, 125 mg de lbrance-21 incrementa la exposición total del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito ( $ABC_{inf}$ ) y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) observada en aproximadamente 87 % y 34 %, respectivamente, en relación a una dosis única de 125 mg o lbrance-21 administrado solo. El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A incluyendo, 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 evitarse.

*Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib*

### Efecto de inductores del CYP3A

Datos de un estudio DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples de 600 mg de rifampina, un inductor fuerte del CYP3A, con una dosis única de 125 mg de lbrance-21 disminuye el  $ABC_{inf}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 85 % y 70 % respectivamente, en relación a una dosis única de 125 mg de lbrance-21 administrada sola. Los datos de un estudio sobre interacción medicamentosa en sujetos sanos (N = 14) indican que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, junto a una dosis única de 125 mg de lbrance-21 disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en 32% y 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de lbrance-21 administrada sola.

El uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A incluyendo, pero no limitados a: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampina, rifapentina, y Hierba de San Juan, debe evitarse.

La coadministración de un inductor moderado del CYP3A (modafinilo) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en los sujetos sanos en un 32%. Los inductores moderados del CYP3A (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) se pueden utilizar en forma

concurrente con Ibrance-21 cuando esto sea inevitable. No es necesario realizar modificaciones a la dosificación.

#### *Efecto de agentes reductores de ácido*

Los datos de un estudio DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de Ibrance-21 con dosis múltiples del inhibidor de la bomba de protones (IBP) rabeprazol bajo condiciones de alimentación disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  de palbociclib en un 41%, pero tuvo impacto limitado sobre el  $ABC_{\text{inf}}$  (disminución del 13%) en comparación con una dosis única de 125 mg de Ibrance-21 administrado solo.

Dado el reducido efecto sobre el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y antiácidos locales comparados a los IBPs, bajo condiciones de alimentación, no hay un efecto clínicamente relevante de los IBPs, antagonistas del receptor H2, o antiácidos locales en exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de Ibrance-21 con dosis múltiples del IBP rabeprazol bajo condiciones de ayuno disminuyó el  $ABC_{\text{inf}}$  y  $C_{\text{max}}$  de palbociclib en un 62% y 80%, respectivamente, cuando se le comparó con una dosis única de Ibrance-21 administrado solo.

Por lo tanto, Ibrance-21 debe tomarse con alimentos (ver sección Posología y método de administración)

#### *Efectos de Ibrance-21 sobre otros fármacos*

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente de tiempo del CYP3A tras una dosis diaria de 125 mg en el estado de equilibrio en humanos. En un estudio de DDI en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con dosis múltiples de palbociclib incrementó los valores del  $ABC_{\text{inf}}$  y  $C_{\text{max}}$  de midazolam en un 61 % y 37 %, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor del CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2D6, y no es un inductor del CYP1A2, 2B6, 2C8, y 3A4 en concentraciones clínicamente relevantes.

Letrozol: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer mamario demostraron que no hubo interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol cuando se coadministraron esos 2 fármacos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer mamario demostraron que no hubo interacción medicamentosa de importancia clínica entre palbociclib y fulvestrant, cuando los 2 medicamentos se coadministraban.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer mamario demostraron que no hubo interacción medicamentosa de importancia clínica entre palbociclib y goserelina cuando los 2 medicamentos se coadministraban.

Tamoxifeno: los datos de un estudio DDI en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones a palbociclib fueron comparables cuando se coadministró una dosis única de palbociclib con dosis múltiples de tamoxifeno y cuando palbociclib se administró solo.

#### *Estudios in vitro con transportadores*

Las evaluaciones in vitro indicaron que palbociclib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármaco P-glicoproteína (P-gp, sistemáticamente), proteína de resistencia a cáncer mamario (BCRP, sistemáticamente), transportador del anión orgánico (OAT)1, OAT3, transportador del catión orgánico (OCT)2, polipéptido transportador del anión orgánico (OATP)1B1, OATP1B3, y bomba de exportación de sales biliares (BSEP) a concentraciones clínicamente relevantes. 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. Con base en los datos *in vitro*, es improbable que los transportes mediados por P-gp y BCRP afecten la magnitud de la absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

#### 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

En el Estudio 1 se observó disminución en hemoglobina, leucocitos, linfocitos, y plaquetas.

Monitorear biometría hemática completa antes de iniciar la terapia con Ibrance-21 y al inicio de cada ciclo, también en el Día 14 de los dos primeros ciclos, y como esté clínicamente indicado.

#### 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y FERTILIDAD:

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<sub>máx</sub>.

##### **Carcinogenicidad**

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con palbociclib.

##### **Genotoxicidad**

Palbociclib no fue mutágeno en un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) y no indujo a aberraciones cromosómicas estructurales en el ensayo *in vitro* de aberración de cromosoma de linfocito humano.

Palbociclib indujo micronúcleos vía un mecanismo anéugenico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho en dosis  $\geq 100$  mg/kg/día. El nivel del efecto no observado para aneugenicidad fue aproximadamente 7 veces la exposición clínica humana con base en el ABC.

##### **Deterioro de la fertilidad**

Palbociclib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas hembras en cualquier dosis evaluada hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica humana con base en el ABC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductivos femeninos en estudios de toxicidad de dosis repetida hasta 300 mg/kg/día en la rata y 3 mg/kg/día en el perro (aproximadamente 5 y 3 veces la exposición clínica humana con base en el ABC, respectivamente).

Se considera que Palbociclib tiene el potencial de afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos masculinos con base en hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con Palbociclib en los testículos, epidídimo, próstata y vesícula seminal incluyeron disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, hipospermia, residuos celulares intratubulares, baja motilidad y densidad espermática y secreción disminuida. Estos resultados fueron observados en ratas y/o perros en exposiciones  $\geq 2$  veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica humana con base en el ABC. Se observó reversibilidad parcial de los efectos en el órgano reproductor masculino en la rata y el perro después de un

periodo sin dosificación de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar del hallazgo de estos efectos sobre los órganos reproductores masculinos, no se observaron efectos sobre la fertilidad o el apareamiento en ratas macho con niveles de exposición proyectados 13 veces la exposición clínica en humanos, con base en el ABC.

### **Toxicidad para el desarrollo**

Palbociclib presentó fetotoxicidad 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), además de un aumento de las incidencias de variaciones esqueléticas, incluidas falanges pequeñas en la extremidad anterior, en dosis tóxicas para la maternidad de 20 mg/kg/día en conejos (4 veces la exposición clínica humana, con base en el ABC). No se ha examinado la exposición fetal real y la transferencia a través de la placenta.

### **Fertilidad**

En estudios no clínicos, no se observaron efectos sobre el ciclo estral (ratas hembra) ni sobre el apareamiento y la fertilidad de ratas. Sin embargo, no ha sido posible obtener datos clínicos sobre la fertilidad en mujeres. Con base en los hallazgos sobre la seguridad no clínica en tejidos reproductores masculinos, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con Ibrance-21. Los hombres deben considerar la conservación de su semen antes de comenzar un tratamiento con Ibrance-21.

## **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

La dosis recomendada de IBRANCE-21 es una cápsula de 125 mg tomada oralmente una vez al día por 21 días consecutivos seguidos por 7 días sin tratamiento (Programa 3/1) para abarcar un ciclo completo de 28 días:

Quando se administra concomitantemente con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es 2.5 mg tomado por vía oral una vez al día continuamente durante el ciclo de 28 días. Por favor, consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Quando se administra concomitantemente con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular en los días 1, 15, 29 y una vez al mes después de esto. Por favor, consulte la información de prescripción completa de fulvestrant.

Ibrance-21 debe tomarse con alimento. Se debe alentar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora del día cada día. Continuar el tratamiento en tanto el paciente obtenga beneficios clínicos de la terapia.

Si el paciente vomita o pierde una dosis, no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita debe tomarse en la hora habitual. Ibrance-21 cápsulas debe deglutirse entera (no masticarlas, romperlas o abrirlas antes de deglutirlas). La cápsula no debe ingerirse si está rota, agrietada, o de algún modo no intacta.

Antes del comienzo y durante el tratamiento con la combinación palbociclib más fulvestrant las mujeres pre/perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) según la práctica clínica local.

**Modificaciones de dosis**

La modificación de la dosis de IBRANCE-21 se recomienda basada en la seguridad y tolerabilidad individuales.

El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones transitorias /retrasos de dosis, y/o reducciones de dosis, o discontinuación permanente según los programas de reducción de dosis proporcionados en las Tabla 4, 5 y 6 (ver Sección Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas).

**Tabla 4. Modificaciones recomendadas a la dosis de Ibrance-21 por eventos adversos**

Concentración 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 reducción adicional de dosis por debajo de 75 mg/día, discontinuar el tratamiento.

**Tabla 5. Modificación y Manejo de la dosis de Ibrance-21 –Toxicidades hematológicas<sup>a</sup>**

<p>Monitorear los hemogramas antes de iniciar el tratamiento con Ibrance-21 y al inicio de cada ciclo; también se debe monitorear en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según las indicaciones clínicas.</p> <p>En el caso de los pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 o 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>	
Grado CTCAE	Modificaciones de dosis
Grado 1 ó 2	No se requiere ningún ajuste de dosis.
Grado 3	<p><b><u>Día 1 del ciclo:</u></b></p> <p>Suspender Ibrance-21, hasta la recuperación al Grado <math>\leq 2</math>, y repetir el monitoreo de los hemogramas dentro 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><b><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u></b></p> <p>En el Grado 3 en el Día 15, continuar con la administración de Ibrance-21 con la <i>dosis actual</i> para completar el ciclo y repetir el hemograma en 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 la reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (&gt;1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia recurrente Grado 3 en el Día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>

ANC de Grado 3 <sup>b</sup> (<1000 a 500/mm <sup>3</sup> ) con fiebre ≥38.5 °C y/o infección	En cualquier momento:  Suspender la administración de Ibrance-21 hasta que se observe una recuperación hasta el Grado ≤2. Reanudar en la siguiente dosis más baja
Grado 4	En cualquier momento:  Suspender la administración de Ibrance-21 hasta que se observe una recuperación hasta el Grado ≤2. Reanudar con la siguiente dosis más baja.

Clasificación de acuerdo con 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 = nivel más bajo de lo normal.

- La Tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas a excepción de la linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).
- 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 6. Modificación y manejo de la dosis de Ibrance-21 – Toxicidades no hematológicas**

Grado CTCAE	Modificaciones de dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de dosis.
Grado ≥ 3 sin toxicidad hematológica (si persiste a pesar del tratamiento médico)	<p>Aplazar en tanto se resuelven los síntomas a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grado ≤ 1;</li> <li>Grado ≤ 2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente)</li> </ul> <p>Reanudar en la concentración de la siguiente dosis reducida.</p>

Graduación de acuerdo a CTCAE 4.0

CTCAE = Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en base de la edad, sexo o peso corporal del paciente (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

### Poblaciones especiales

**Población de ancianos:** No es necesario ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

**Población Pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ibrance-21 en niños y adolescentes ≤18 años de edad.

**Daño hepático:** No se requiere ajuste de dosis para pacientes con daño 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-21 es de 75 mg una vez al día según el Cronograma 3/1 (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

*Daño renal:* No se requiere ajuste de dosis para pacientes con daño renal leve, moderado o severo (depuración de creatinina [CrCl]  $\geq$  15 mL/min). No existen datos suficientes disponibles sobre pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar alguna recomendación de dosis en esta población de pacientes (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

No se conoce antídoto para palbociclib. El tratamiento de la sobredosis de Ibrance-21 debe consistir de medidas generales de apoyo.

#### **15. PRESENTACIONES:**

Frasco con 21 cápsulas de 125, 100 ó 75 mg.

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a no más de 30 °C y en un lugar seco.

#### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

Su venta requiere receta médica.  
No se use en el embarazo y la lactancia.  
No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

#### **18. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:**

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca México

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:**

**Reg. Número: 251M2016 SSA IV**

**Código IPP: 183300415J0051**

**Fecha Código IPP: 21-jun-2018**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	12/MAR/18
<b>PCO que revisó:</b>	Daniel Lizarraga
<b>Fecha de revisión:</b>	26Mar2018
<b>Médico que revisó :</b>	Luis Ricardo Gomez
<b>Fecha de revisión:</b>	21Mar2018
<b>Referencia:</b>	CDSv9.0
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Farmacocinética y Farmacodinamia Dosis y vía de administración

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### Ibrance-21<sup>®</sup>

Palbociclib

Cápsulas

75 mg, 100 mg y 125 mg

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:**

Ibrance-21<sup>®</sup>

**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA :**

Palbociclib

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

---

**Forma farmacéutica**

Cada cápsula contiene:

Palbociclib	75 mg	100 mg	125 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

---

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Ibrance-21 -está indicado en mujeres (con tratamiento previo) para el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico RH positivo y HER2 negativo:

- En combinación con Letrozol como terapia endócrina inicial en mujeres postmenopáusicas.
- En mujeres postmenopáusicas y pre y perimenopáusicas (bajo supresión o ablación ovárica) en combinación con Fulvestrant en mujeres que han recibido un tratamiento previo.

**5. CONTRAINDICACIONES:**

Pacientes con hipersensibilidad conocida al palbociclib, o a cualquier otro ingrediente del producto.

No se use en el embarazo y la lactancia.

**6. PRECAUCIONES GENERALES:**

Es necesario que se realicen biometrías hemáticas de control cada 3 o 4 semanas.

**Neutropenia**

Se han observado disminuciones en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con Ibrance-21. En los pacientes que recibieron Ibrance-21 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.

Se debe monitorear el recuento sanguíneo completo antes del inicio del tratamiento con Ibrance-21 y al inicio de cada ciclo, así como en el Día 15 de los primeros 2 ciclos y según se indique clínicamente.

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.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la disminución de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollen neutropenia de Grado 3 o 4 (ver sección Dosis y Vía de Administración, Tabla 3).

### **Infecciones**

Ibrance-21 puede predisponer a sufrir infecciones ya que tiene propiedades mielosupresoras.

Se han informado infecciones de cualquier grado en una tasa más alta de pacientes tratados con Ibrance-21 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-21 en cualquiera de las combinaciones en comparación con pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (2.5% y 0%, respectivamente).

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección y se les debe tratar según sea adecuado médicamente (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

Los médicos deben instruir a los pacientes para que informen sin demora cualquier episodio de fiebre.

### **Efectos sobre capacidad para conducir automóviles y usar maquinaria**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Ibrance-21 en la capacidad para conducir automóviles u operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que experimentan fatiga en tanto toman Ibrance-21 deben tener precaución cuando manejen automóviles u operen maquinaria.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

### **Mujeres en edad fértil/embarazadas**

No existen estudios adecuados y bien controlados en los que se haya administrado Ibrance-21 a mujeres embarazadas. Con base en los hallazgos en animales y en el mecanismo de acción, palbociclib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib fue teratógeno y fetotóxico en dosis tóxicas para la maternidad. No se recomienda la administración de Ibrance-21 durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.

Las mujeres en edad fértil que se encuentren en tratamiento con este medicamento o sus parejas, hombres, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días después de haber completado el tratamiento en el caso de las mujeres y 97 días en el caso de los hombres.

### **Lactancia**



No se han realizado estudios en humanos con el fin de evaluar el efecto de Ibrance-21 sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o los efectos que podría provocar en el niño amamantado. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche materna humana. Las pacientes en tratamiento con palbociclib no deben amamantar.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

El perfil de seguridad global de Ibrance-21 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 3 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 3. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1, 2 y 3

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas 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 lagrimeo Ojos secos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis <sup>g</sup> Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>h</sup> Alopecia Piel reseca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Pirexia
Pruebas complementarias	Aumento de la ALT Aumento de la AST

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

<sup>a</sup> Los términos preferentes (TP) se presentan de acuerdo con MedDRA 19.0.

<sup>b</sup> INFECCIONES incluye cualquier TP informado que sea parte de las Infecciones e Infestaciones de la Clasificación por Órganos y Sistemas.

<sup>c</sup> NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

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

<sup>e</sup> ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de hemoglobina, Disminución de hematocritos.

<sup>f</sup> TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

<sup>g</sup> ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Úlcera bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor bucal, Malestar orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

<sup>h</sup> ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción tóxica de la piel.

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado reportadas en  $>10\%$  de los 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 lbrance-21 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 lbrance-21 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%)

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Palbociclib es metabolizado primariamente por el CYP3A y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT2A1. In vivo, el palbociclib es un inhibidor del CYP3A dependiente de tiempo.

*Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de palbociclib*

### Efecto de inhibidores del CYP3A

Datos de un estudio de interacción medicamentosa (DDI) en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples de 200 mg de itraconazol con una dosis única, 125 mg de lbrance-21 incrementa la exposición total del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito ( $ABC_{inf}$ ) y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) observada en aproximadamente 87 % y 34 %, respectivamente, en relación a una dosis única de 125 mg o lbrance-21 administrado solo. El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A incluyendo, 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 evitarse.

*Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib*

### Efecto de inductores del CYP3A

Datos de un estudio DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples de 600 mg de rifampina, un inductor fuerte del CYP3A, con una dosis única de 125 mg de lbrance-21 disminuye el  $ABC_{inf}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 85 % y 70 % respectivamente, en relación a una dosis única de 125 mg de lbrance-21 administrada sola. Los datos de un estudio sobre interacción medicamentosa en sujetos sanos (N = 14) indican que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, junto a una dosis única de 125 mg de lbrance-21 disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en 32% y 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de lbrance-21 administrada sola.

El uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A incluyendo, pero no limitados a: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampina, rifapentina, y Hierba de San Juan, debe evitarse.

La coadministración de un inductor moderado del CYP3A (modafinilo) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en los sujetos sanos en un 32%. Los inductores moderados del CYP3A (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) se pueden utilizar en forma concurrente con lbrance-21 cuando esto sea inevitable. No es necesario realizar modificaciones a la dosificación.

### *Efecto de agentes reductores de ácido*

Los datos de un estudio DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de lbrance-21 con dosis múltiples del inhibidor de la bomba de protones (IBP) rabeprazol bajo condiciones de alimentación disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 41%, pero tuvo impacto limitado sobre el  $ABC_{inf}$  (disminución del 13%) en comparación con una dosis única de 125 mg de lbrance-21 administrado solo.

Dado el reducido efecto sobre el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y antiácidos locales comparados a los IBPs, bajo condiciones de alimentación, no hay un efecto clínicamente relevante de los IBPs, antagonistas del receptor H2, o antiácidos locales en exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de Ibrance-21 con dosis múltiples del IBP rabeprazol bajo condiciones de ayuno disminuyó el  $ABC_{inf}$  y  $C_{max}$  de palbociclib en un 62% y 80%, respectivamente, cuando se le comparó con una dosis única de Ibrance-21 administrado solo.

Por lo tanto, Ibrance-21 debe tomarse con alimentos (ver sección Posología y método de administración)

#### *Efectos de Ibrance-21 sobre otros fármacos*

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente de tiempo del CYP3A tras una dosis diaria de 125 mg en el estado de equilibrio en humanos. En un estudio de DDI en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con dosis múltiples de palbociclib incrementó los valores del  $ABC_{inf}$  y  $C_{max}$  de midazolam en un 61 % y 37 %, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor del CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2D6, y no es un inductor del CYP1A2, 2B6, 2C8, y 3A4 en concentraciones clínicamente relevantes.

Letrozol: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer mamario demostraron que no hubo interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol cuando se coadministraron esos 2 fármacos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer mamario demostraron que no hubo interacción medicamentosa de importancia clínica entre palbociclib y fulvestrant, cuando los 2 medicamentos se coadministraban.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer mamario demostraron que no hubo interacción medicamentosa de importancia clínica entre palbociclib y goserelina cuando los 2 medicamentos se coadministraban.

Tamoxifeno: los datos de un estudio DDI en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones a palbociclib fueron comparables cuando se coadministró una dosis única de palbociclib con dosis múltiples de tamoxifeno y cuando palbociclib se administró solo.

#### *Estudios in vitro con transportadores*

Las evaluaciones in vitro indicaron que palbociclib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármaco P-glicoproteína (P-gp, sistemáticamente), proteína de resistencia a cáncer mamario (BCRP, sistemáticamente), transportador del anión orgánico (OAT)1, OAT3, transportador del catión orgánico (OCT)2, polipéptido transportador del anión orgánico (OATP)1B1, OATP1B3, y bomba de exportación de sales biliares (BSEP) a concentraciones clínicamente relevantes. 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. Con base en los datos in vitro, es improbable que los transportes mediados por P-gp y BCRP afecten la magnitud de la absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y FERTILIDAD:**

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  $C_{m\acute{a}x}$ .

### **Carcinogenicidad**

No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con palbociclib.

### **Genotoxicidad**

Palbociclib no fue mutágeno en un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) y no indujo a aberraciones cromosómicas estructurales en el ensayo in vitro de aberración de cromosoma de linfocito humano.

Palbociclib indujo micronúcleos vía un mecanismo anéugenico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho en dosis  $\geq 100$  mg/kg/día. El nivel del efecto no observado para aneugenicidad fue aproximadamente 7 veces la exposición clínica humana con base en el ABC.

### **Deterioro de la fertilidad**

Palbociclib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ratas hembras en cualquier dosis evaluada hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica humana con base en el ABC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductivos femeninos en estudios de toxicidad de dosis repetida hasta 300 mg/kg/día en la rata y 3 mg/kg/día en el perro (aproximadamente 5 y 3 veces la exposición clínica humana con base en el ABC, respectivamente).

Se considera que Palbociclib tiene el potencial de afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos masculinos con base en hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con Palbociclib en los testículos, epidídimo, próstata y vesícula seminal incluyeron disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, hipospermia, residuos celulares intratubulares, baja motilidad y densidad espermática y secreción disminuida. Estos resultados fueron observados en ratas y/o perros en exposiciones  $\geq 2$  veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica humana con base en el ABC. Se observó reversibilidad parcial de los efectos en el órgano reproductor masculino en la rata y el perro después de un periodo sin dosificación de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar del hallazgo de estos efectos sobre los órganos reproductores masculinos, no se observaron efectos sobre la fertilidad o el apareamiento en ratas macho con niveles de exposición proyectados 13 veces la exposición clínica en humanos, con base en el ABC.

### **Toxicidad para el desarrollo**

Palbociclib presentó fetotoxicidad 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), además de un aumento de las incidencias de variaciones esqueléticas, incluidas falanges pequeñas en la extremidad anterior, en dosis tóxicas para la maternidad de

20 mg/kg/día en conejos (4 veces la exposición clínica humana, con base en el ABC). No se ha examinado la exposición fetal real y la transferencia a través de la placenta.

### **Fertilidad**

En estudios no clínicos, no se observaron efectos sobre el ciclo estral (ratas hembra) ni sobre el apareamiento y la fertilidad de ratas. Sin embargo, no ha sido posible obtener datos clínicos sobre la fertilidad en mujeres. Con base en los hallazgos sobre la seguridad no clínica en tejidos reproductores masculinos, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con Ibrance-21. Los hombres deben considerar la conservación de su semen antes de comenzar un tratamiento con Ibrance-21.

## **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

La dosis recomendada de IBRANCE-21 es una cápsula de 125 mg tomada oralmente una vez al día por 21 días consecutivos seguidos por 7 días sin tratamiento (Programa 3/1) para abarcar un ciclo completo de 28 días

Cuando se administra concomitantemente con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es 2.5 mg tomado por vía oral una vez al día continuamente durante el ciclo de 28 días. Por favor, consulte la información de prescripción completa de letrozol.

Cuando se administra concomitantemente con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular en los días 1, 15, 29 y una vez al mes después de esto. Por favor, consulte la información de prescripción completa de fulvestrant.

Ibrance-21 debe tomarse con alimento. Se debe alentar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora del día cada día. Continuar el tratamiento en tanto el paciente obtenga beneficios clínicos de la terapia.

Si el paciente vomita o pierde una dosis, no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita debe tomarse en la hora habitual. Ibrance-21 cápsulas debe deglutirse entera (no masticarlas, romperlas o abrirlas antes de deglutirlas). La cápsula no debe ingerirse si está rota, agrietada, o de algún modo no intacta.

Antes del comienzo y durante el tratamiento con la combinación palbociclib más fulvestrant las mujeres pre/perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) según la práctica clínica local.

### **Modificaciones de dosis**

La modificación de la dosis de IBRANCE-21 se recomienda basada en la seguridad y tolerabilidad individuales.

El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones transitorias /retrasos de dosis, y/o reducciones de dosis, o discontinuación permanente según los programas de reducción de dosis proporcionados en las Tabla 4, 5 y 6 (ver Sección Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas).

**Tabla 4. Modificaciones recomendadas a la dosis de Ibrance-21 por eventos adversos**

Concentración 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 reducción adicional de dosis por debajo de 75 mg/día, discontinuar el tratamiento.

**Tabla 5. Modificación y Manejo de la dosis de Ibrance-21 –Toxicidades hematológicas<sup>a</sup>**

<p>Monitorear los hemogramas antes de iniciar el tratamiento con Ibrance-21 y al inicio de cada ciclo; también se debe monitorear en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según las indicaciones clínicas.</p> <p>En el caso de los pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 o 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 CTCAE</b>	<b>Modificaciones de dosis</b>
Grado 1 ó 2	No se requiere ningún ajuste de dosis.
Grado 3	<p><b><u>Día 1 del ciclo:</u></b></p> <p>Suspender Ibrance-21, hasta la recuperación al Grado <math>\leq 2</math>, y repetir el monitoreo de los hemogramas dentro 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><b><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u></b></p> <p>En el Grado 3 en el Día 15, continuar con la administración de Ibrance-21 con la <i>dosis actual</i> para completar el ciclo y repetir el hemograma en 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 la reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (&gt;1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia recurrente Grado 3 en el Día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC de Grado 3 <sup>b</sup> ( $<1000$ a $500/\text{mm}^3$ ) con fiebre $\geq 38.5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento:</p> <p>Suspender la administración de Ibrance-21 hasta que se observe una recuperación hasta el Grado <math>\leq 2</math>.</p> <p>Reanudar en la siguiente dosis más baja</p>
Grado 4	<p>En cualquier momento:</p> <p>Suspender la administración de Ibrance-21 hasta que se observe una recuperación hasta el Grado <math>\leq 2</math>.</p> <p>Reanudar con la siguiente dosis más baja.</p>

Clasificación de acuerdo con CTCAE 4.0 (Grado 1: ANC  $<LLN - 1500/\text{mm}^3$ ; Grado 2: ANC  $1000 - <1500/\text{mm}^3$ ; Grado 3: ANC  $500 - <1000/\text{mm}^3$ ; Grado 4: ANC  $<500/\text{mm}^3$ ).

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; Pfizer México

LLN = nivel más bajo de lo normal.

- c) La Tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas a excepción de la linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).
- d) 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 6. Modificación y manejo de la dosis de Ibrance-21 – Toxicidades no hematológicas**

Grado CTCAE	Modificaciones de dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de dosis.
Grado ≥ 3 sin toxicidad hematológica (si persiste a pesar del tratamiento médico)	<p>Aplazar en tanto se resuelven los síntomas a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado ≤ 1;</li> <li>• Grado ≤ 2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente)</li> </ul> <p>Reanudar en la concentración de la siguiente dosis reducida.</p>

Graduación de acuerdo a CTCAE 4.0

CTCAE = Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

No se requieren modificaciones de dosis en base de la edad, sexo o peso corporal del paciente (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

### **Poblaciones especiales**

*Población de ancianos:* No es necesario ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

*Población Pediátrica:* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ibrance-21 en niños y adolescentes ≤18 años de edad.

*Daño hepático:* No se requiere ajuste de dosis para pacientes con daño 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-21 es de 75 mg una vez al día según el Cronograma 3/1 (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

*Daño renal:* No se requiere ajuste de dosis para pacientes con daño renal leve, moderado o severo (depuración de creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). No existen datos suficientes disponibles sobre pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar alguna recomendación de dosis en esta población de pacientes (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

No se conoce antídoto para palbociclib. El tratamiento de la sobredosis de Ibrance-21 debe consistir de medidas generales de apoyo.

## **13. PRESENTACIONES:**

Frasco con 21 cápsulas de 125, 100 ó 75 mg.



**14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

Su venta requiere receta médica.  
No se use en el embarazo y la lactancia.  
No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com  
o a la línea Pfizer 01800 401 2002.

**15. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE:**

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca México

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:**

**Reg. Número: 251M2016 SSA IV**

**Código IPP: 183300415J0051**  
**Fecha Código IPP: 21-jun-2018**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	12/MAR/18
<b>PCO que revisó:</b>	Daniel Lizarraga
<b>Fecha de revisión:</b>	26Mar2018
<b>Médico que revisó :</b>	Luis Ricardo Gomez
<b>Fecha de revisión:</b>	21Mar2018
<b>Referencia:</b>	CDSv9.0
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Farmacocinética y Farmacodinamia Dosis y vía de administración