

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE® CÁPSULAS 75 MG IBRANCE® CÁPSULAS 100 MG IBRANCE® CÁPSULAS 125 MG (PALBOCICLIB)

1. NOMBRE(S) COMERCIAL(ES) DEL PRODUCTO MEDICINAL

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

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 un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas; o
- con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior.

4.2. Posología y método de administración

La dosis recomendada de IBRANCE® 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 junto con palbociclib, el inhibidor de la aromatasa se debe administrar de acuerdo con la pauta de administración indicada en el folleto profesional del producto. En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con palbociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa se debe combinar siempre con un agonista de LHRH.

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.

IBRANCE[®] debe ser ingerido 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[®] deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir 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[®] en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosificación/ciclo, 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 Advertencias y precauciones especiales de uso y la Sección 4.8 Reacciones adversas).

Tabla 1. Modificaciones de las Dosis Recomendadas para IBRANCE[®] 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 ^a

^a 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[®] – Toxicidades Hematológicas^a

Monitoree el hemograma antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE[®] y al comenzar cada uno de los ciclos, así como también el Día 15 de los primeros 2 ciclos y según la indicación clínica.

En el caso de pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 o 2 como máximo durante los primeros 6 ciclos, monitoree el hemograma de los ciclos posteriores cada 3 meses, antes de comenzar un ciclo y según la indicación clínica.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspenda la administración de IBRANCE[®], hasta que se observe una recuperación hasta el Grado ≤ 2, y repita el monitoreo del hemograma completo en el plazo de 1 semana. Cuando se observe una recuperación hasta el Grado ≤ 2, comience el siguiente ciclo con la <i>misma dosis</i>.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se observa un Grado 3 en el Día 15, continúe la administración de IBRANCE[®] con la <i>dosis actual</i> hasta completar el ciclo y repita el hemograma en el Día 22. Si se observa un Grado 4 en el Día 22, consulte la guía de modificación de la dosis para Grado 4 que se presenta más adelante.</p> <p>Considere una reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia recurrente Grado 3 en el Día 1 de los ciclos posteriores.</p>
ANC ^b Grado 3 (<1000 a 500/mm ³) + fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda IBRANCE [®] hasta la recuperación al Grado ≤ 2 Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda IBRANCE [®] hasta la recuperación al Grado ≤ 2 . Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LLN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - <1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - <1000/mm³; Grado 4: ANC <500/mm³).

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

^a 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).

^b ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 a <1500/mm³; Grado 3: ANC 500 a <1000/mm³; Grado 4: ANC <500/mm³.

Tabla 3. Manejo y Modificación de la Dosis de IBRANCE[®]: Toxicidades No Hematológicas

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	<p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1 • Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) <p>Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

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).

Interrumpir permanentemente IBRANCE[®] en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis severas (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Poblaciones Especiales

Población de edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IBRANCE[®] en niños o adolescentes de < 18 años.

Deterioro hepático: No se requiere un ajuste de la 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[®] 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 un ajuste de la dosis para pacientes con deterioro renal leve, moderado o severo (depuración de creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). No hay datos suficientes disponibles sobre pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar alguna recomendación de dosis en esta población de pacientes (consulte la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Neutropenia

En estudios clínicos con IBRANCE[®] se observó una disminución en los recuentos de neutrófilos. En los pacientes que recibieron IBRANCE[®] en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), se informaron recuentos disminuidos de neutrófilos de Grado 3 y Grado 4 en un 56,1% y un 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana del tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12 a 700 días) y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días entre 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma antes del inicio del tratamiento con IBRANCE[®] y al comenzar 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 durante los primeros 6 ciclos, monitoree los hemogramas de los ciclos posteriores cada 3 meses, antes del inicio de un ciclo y según la indicación clínica.

Se recomienda la interrupción, la reducción o el retraso de la dosificación en los ciclos de tratamiento inicial en los pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 o 4 (consulte la Sección 4.2, Posología y método de administración, Tabla 2).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

La EPI y/o neumonitis severa, potencialmente mortal o mortal puede darse en pacientes tratados con inhibidores de quinasa dependientes de ciclinas (CDK) 4/6, incluido IBRANCE[®] cuando se administra en combinación con el tratamiento endocrino.

En ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con IBRANCE[®] tuvo EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tuvo de Grado 3 y no se notificaron casos de Grado 4 o mortales. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el entorno posterior a la comercialización (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas) con muertes notificadas.

Controle a los pacientes a fin de detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (p. ej. hipoxia, tos, disnea). En los pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que han desarrollado EPI/neumonitis, interrumpa IBRANCE[®] inmediatamente y evalúe al paciente. Interrumpa permanentemente IBRANCE[®] en pacientes con EPI o neumonitis severa (consulte la Sección 4.2 Posología y método de administración).

Infecciones

Dado que IBRANCE[®] tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a infecciones.

Se han informado infecciones de cualquier grado en una tasa más elevada de pacientes tratados con IBRANCE[®] más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con pacientes tratados en los grupos comparativos respectivos (36,9%). Las infecciones de Grado 3 y 4 se dieron en el 4,4% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con IBRANCE[®] en cualquiera de estas combinaciones, en comparación con los pacientes tratados en los grupos comparativos respectivos (2,5% y 0% respectivamente).

Controle a los pacientes a fin de detectar signos y síntomas de infección, y trátelos según sea médicamente adecuado (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas).

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

Insuficiencia hepática

IBRANCE[®] se ha de administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, con una estrecha monitorización de los signos de toxicidad (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

IBRANCE® se ha de administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, con una estrecha monitorización de los signos de toxicidad (ver secciones 4.2 y 5.2).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Palbociclib se metaboliza principalmente mediante CYP3A y la enzima SULT2A1 de sulfotransferasa (SULT). *In vivo*, el palbociclib es un inhibidor temporal de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio de interacciones medicamentosas (DDI) en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de 200 mg de itraconazol con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE® aumentó el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito (ABC_{inf}) de la exposición total a palbociclib y la concentración plasmática máxima observada ($C_{máx}$) aproximadamente en un 87% y un 34%, respectivamente, en relación con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE® administrado solo. Debe evitarse la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, entre ellos: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptán, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, y toronja o jugo de toronja.

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 CYP3A₂, con una dosis única de 125 mg de IBRANCE® disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de IBRANCE® administrado solo. Los datos de un ensayo sobre interacciones medicamentosas en sujetos sanos 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® disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib un 32% y 11%, respectivamente, en relación con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE® administrado solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, entre otros: carbamazepina, enzalutamida, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan.

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[®] cuando no se pueda evitar. No son necesarios los ajustes de la dosificación con el uso de inductores moderados de CYP3A.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de IBRANCE[®] con varias dosis de rabeprazol del inhibidor de la bomba de protones (PPI) 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 sola dosis de 125 mg de IBRANCE[®] administrado solo.

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 dosis de IBRANCE[®] 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 dosis de IBRANCE[®] administrado solo.

Por lo tanto, IBRANCE[®] debería administrarse con alimentos (consulte la sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de IBRANCE[®] en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de DDI 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 clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no había interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol cuando se coadministraban los dos 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 un bajo potencial para inhibir las actividades de la glucoproteína P (P-gp, sistémicamente) transportadora del medicamento, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), 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 relevancia clínica, así como el potencial de inhibir a P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal en la dosis clínica propuesta. Según los datos *in vitro*, es improbable que el transporte mediado por P-gp y BCRP influya en el alcance de la absorción oral de palbociclib en 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 reproductivos masculinos, es posible que la fertilidad en el hombre se encuentre comprometida por el tratamiento con IBRANCE[®] (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[®].

Mujeres en edad fértil/embarazadas

No existen estudios adecuados y bien controlados con IBRANCE[®] 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[®] 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 del sexo masculino deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por al menos 21 días o 97 días después de completar el tratamiento para mujeres y hombres, respectivamente.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de IBRANCE[®] 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 en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad global de IBRANCE[®] se basa en datos combinados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N=527 en combinación con letrozol y N=345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados realizados en pacientes con cáncer de mama metastásico o avanzado con HR positivo, HER-2 negativo.

Tabla 4 Reacciones adversas a medicamentos (ADR) por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^a	--	
Trastornos de la sangre y el Sistema linfática	Neutropenia ^b Leucopenia ^c Anemia ^d Trombocitopenia ^e	Neutropenia febril	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	--	
Trastornos del Sistema nervioso	--	Disgeusia	
Trastornos oculares	--	Visión borrosa Aumento del lagrimeo Ojo seco	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	--	EPI/Neumonitis ^{*,h} Epistaxis	

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^f Náuseas Diarrea Vómito	--	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción ^g Alopecia Piel seca	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar [*]	Eritema multiforme [*]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia		
Investigaciones	Incremento de ALT Incremento de AST		

Los términos preferidos (PT) se enumeran de acuerdo con MedDRA 25.1.

ADR=reacción adversa al medicamento; ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas; EPI=enfermedad pulmonar intersticial; MedDRA=Diccionario Médico de Actividades Reguladoras; SOC=clasificación de órganos del sistema.

* Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

^a INFECCIONES incluye cualquier PT notificado que sea parte de Infecciones e infestaciones de Clasificación por Órganos y Sistemas.

^b NEUTROPENIA incluye los siguientes PT: neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

^c LEUCOPENIA incluye los siguientes PT: leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

^d ANEMIA incluye los siguientes PT: anemia, disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito.

^e TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes PT: trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas.

^f ESTOMATITIS incluye los siguientes PT: úlcera aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor oral, molestias orofaríngeas, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^g ERUPCIÓN incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.

^h EPI/NEUMONITIS incluye todos los PT notificados que forman parte de la consulta estandarizada de enfermedad pulmonar intersticial de MedDRA (restringido).

Las reacciones adversas al medicamento más comunes (≥20%) de cualquier grado informadas en los pacientes que recibieron palbociclib en los ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, trombocitopenia, alopecia y diarrea.

Las reacciones adversas de palbociclib más frecuentes (≥2%) de grado ≥ 3 fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga, infecciones y aspartato aminotransferasa (AST) elevada.

En los estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3, las reducciones de la dosis debido a cualquier reacción adversa se dieron en un 34,4% de los pacientes en tratamiento con IBRANCE[®] en cualquier combinación.

En los ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3, la interrupción permanente asociada a una reacción adversa al medicamento se dio en un 4,1% de los pacientes en tratamiento con IBRANCE[®] en cualquier combinación.



Las reacciones adversas graves al medicamento más frecuentemente informadas ($\geq 1\%$) en los pacientes que recibían palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas graves al medicamento más frecuentemente informadas ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

4.9. Sobredosis

No se conoce un antídoto para palbociclib. El tratamiento de la sobredosis de IBRANCE[®] debe constar de medidas generales de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación: Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK)

Código ATC: L01EF01

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 ER positivo. Los análisis mecanísticos revelaron que la combinación de palbociclib con agentes antiestrogénicos mejoraron la reactivación del retinoblastoma (Rb) mediante la 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 receptor de estrógeno (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 presencia o ausencia de antiestrogénicos, las células de la médula ósea tratadas con palbociclib no se volvieron senescentes y reanudaron la proliferación después de la interrupción de palbociclib, lo que es coherente con la quiescencia farmacológica. Por el contrario, las células del cáncer de mama *in vitro* se volvieron senescentes después del tratamiento con palbociclib o antiestrogénicos con efectos aditivos en combinación, y permanecieron inhibidas en presencia de antiestrogénicos.

Eficacia en ensayos clínicos

Estudio 1: Estudio con aleatorización de Fase 1/2 de IBRANCE® en combinación con letrozol (PALOMA-1)

Se evaluó la eficacia del palbociclib en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico de palbociclib más letrozol, en comparación con letrozol solo, llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con ER positivo y HER2 negativo, que no recibieron tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada (PALOMA-1).

El estudio constaba de una parte de Fase 1 limitada (N=12), diseñada para confirmar la seguridad y tolerabilidad de la combinación de palbociclib más letrozol, seguida de una parte de Fase 2 aleatorizada (N=165), diseñada para evaluar la eficacia y seguridad del palbociclib en combinación con el letrozol, comparadas con el letrozol solo en el tratamiento de primera línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con ER positivo y HER2 negativo.

La aleatorización se estratificó por lugar de enfermedad (visceral frente a ósea solamente frente a otros) y por intervalo sin enfermedad (>12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad frente a ≤12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad o enfermedad avanzada *de novo*).

Los datos demográficos y las características basales de las pacientes en general estaban equilibrados entre los grupos del estudio, en términos de edad, raza, lugares de la enfermedad, etapa y tratamiento anteriores.

El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador y según el Criterio de Evaluación de Respuestas en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.0.

La PFS mediana (PFS_m) para los pacientes del grupo de palbociclib más letrozol fue de 20,2 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 13,8; 27,5) y 10,2 meses (IC del 95%: 5,7; 12,6) para los pacientes del grupo de letrozol solo. El cociente de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) observado fue de 0,488 (IC del 95 %: 0,319; 0,748) a favor del palbociclib más letrozol, con una prueba del orden logarítmico estratificada con valor p unilateral de 0,0004.

Estudio 2: Estudio con aleatorización de Fase 3 de IBRANCE® en combinación con letrozol (PALOMA-2)

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

Se aleatorizó en una proporción de 2:1 a un total de 666 mujeres posmenopáusicas al grupo con palbociclib más letrozol o al grupo con letrozol más placebo y se les estratificó según lugar de la enfermedad (visceral, no visceral), intervalo sin enfermedad desde el final del tratamiento

(neo)adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad (metastásica *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 según el tipo de terapias anticancerígenas (neo)adyuvantes anteriores (con terapia hormonal anterior, sin terapia hormonal anterior).

Las pacientes continuaron con sus tratamientos designados hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el deterioro sintomático, una toxicidad inaceptable, la muerte o el retiro del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre grupos de tratamiento.

Se emparejó debidamente a las pacientes en cuanto a sus datos demográficos iniciales y a las características de la enfermedad entre los grupos con palbociclib más letrozol y con letrozol más placebo. La edad mediana de las pacientes inscritas en este estudio era 62 años (rango entre 28 a 89); un 48,3% de las pacientes había recibido quimioterapia y un 56,3% había recibido terapia antihormonal en el entorno (neo) adyuvante antes de recibir el diagnóstico de cáncer de mama avanzado, mientras que un 37,2% de las pacientes no había recibido tratamiento sistémico previo en el entorno (neo)adyuvante. La mayoría de las pacientes (97,4%) presentaba enfermedad metastásica en el período inicial; un 22,7% de las pacientes presentaba enfermedad solamente ósea y un 49,2% de las pacientes presentaba enfermedad visceral.

El criterio primario de valoración del estudio fue la PFS evaluada en función de RECIST versión 1.1 de acuerdo con 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 del cuestionario 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 0,567 (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

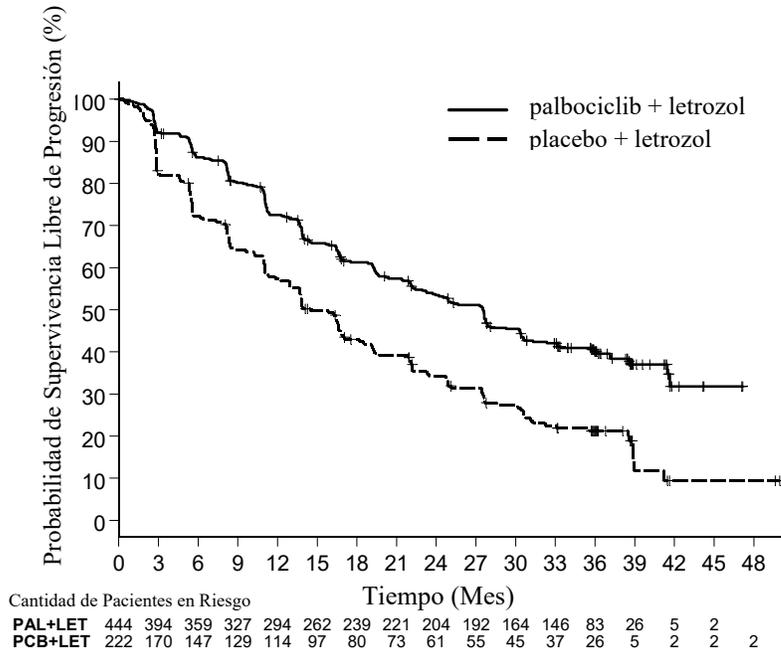
	Análisis Primario (Fecha de corte: 26 de febrero de 2016)		Análisis Actualizado (Fecha de corte: 31 de mayo de 2017)	
	IBRANCE [®] más Letrozol (N=444)	Placebo más Letrozol (N=222)	IBRANCE [®] más Letrozol (N=444)	Placebo más Letrozol (N=222)
Supervivencia Libre de Progresión Según la Evaluación del Investigador				
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	
Supervivencia Libre de Progresión Según la Evaluación Independiente				
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	
OR* [% (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)
OR* enfermedad medible [% (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)
DOR* [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)
CBR* [% (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.

Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS basada en la fecha de corte actualizada del 31 de mayo de 2017 se muestran en la Figura 1, a continuación.

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)

	IBRANCE[®] más letrozol (N=444)	Placebo más letrozol (N=222)
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 de la Terapia contra el Cáncer-Mama (FACT-B), definido como el tiempo entre el período inicial y la primera ocurrencia de una disminución de ≥ 7 puntos en los puntajes de FACT-B, en función de los métodos de análisis de la supervivencia mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox y una prueba de rango logarítmico. No se observó una diferencia de importancia estadística en el TTD en los puntajes totales de FACT-B entre el grupo con palbociclib más letrozol y el grupo con letrozol más placebo (HR de 1,042 ([IC del 95%: 0,838; 1,295]; valor p unilateral=0,663).

Los resultados del análisis final de OS del estudio PALOMA-2 se presentan en la Tabla 7. Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 90 meses, los resultados finales de OS no fueron estadísticamente significativos. El gráfico de Kaplan-Meier de OS se muestra en Figura 2.

Tabla 7. PALOMA-2 (población por intención de tratar): resultados finales de supervivencia global

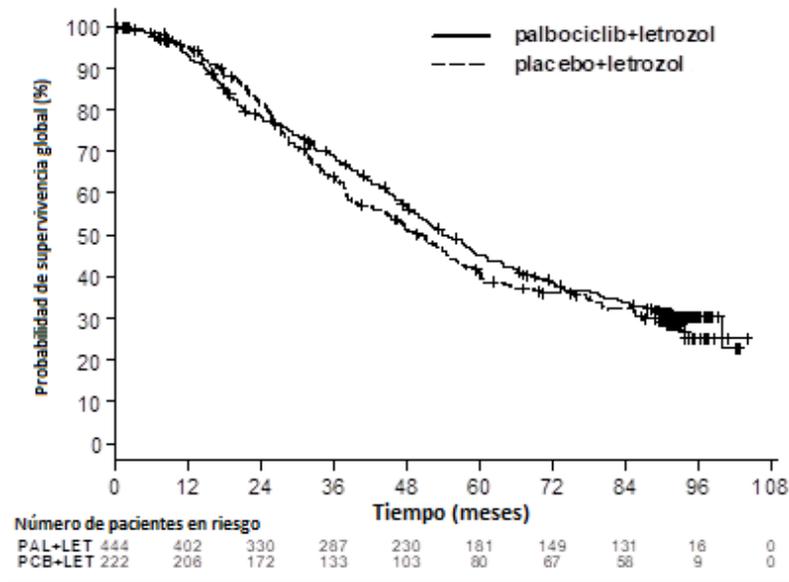
Supervivencia global final (OS) (Corte del 15 de noviembre de 2021)		
	IBRANCE[®] + letrozol (N = 444)	Placebo + letrozol (N = 222)
Número de eventos del sistema operativo (%)	287 (64,6)	148 (66,7)
Número de sujetos restantes en seguimiento (%)	116 (26,1)	48 (21,6)
OS mediana (meses, IC del 95%)	53,8 (49,8; 59,2)	49,8 (42,3; 56,4)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) y valor p [†]	0,921 (0,755; 1,124); p=0,2087 ^{†*}	

IC=Intervalo de confianza

* No significativo estadísticamente

† Valor p unilateral de la prueba de rango logarítmico estratificado por sitio de la enfermedad (visceral frente a no visceral) por aleatorización.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (población por intención de tratar) – PALOMA 2



Estudio 3: Estudio con aleatorización de Fase 3 de IBRANCE® en combinación con fulvestrant (PALOMA-3)

Se evaluó la eficacia de palbociclib en combinación con fulvestrant frente a placebo más fulvestrant en un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado HR positivo y HER2 negativo, sin importar su estado menopáusico, cuya enfermedad progresó después de un tratamiento endocrino anterior.

Se aleatorizó 2:1 a un total de 521 mujeres pre/posmenopáusicas, cuya enfermedad había progresado durante o en el plazo de 12 meses después de la finalización de la terapia endocrina adyuvante, o durante o en el plazo de 1 mes después de una terapia endocrina anterior para el tratamiento de la enfermedad avanzada, al grupo con palbociclib más fulvestrant o al grupo con placebo más fulvestrant y dicha aleatorización se estratificó por sensibilidad documentada al tratamiento hormonal previo, estado menopáusico al ingresar al estudio (pre/peri frente a posmenopáusico) y presencia de metástasis viscerales.

No se permitió el cruce entre grupos de tratamiento.

Las pacientes estuvieron equilibradas con respecto a los datos demográficos iniciales y las características de pronóstico entre el grupo de IBRANCE® más fulvestrant y el grupo de placebo más fulvestrant. La mayoría de las pacientes en cada grupo de tratamiento eran blancas, <65 años,

tenían sensibilidad documentada al tratamiento hormonal previo y eran posmenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento había recibido un régimen de quimioterapia anterior. Más de la mitad tuvo un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0, metástasis viscerales, y había recibido más de 1 régimen hormonal previo para el diagnóstico primario.

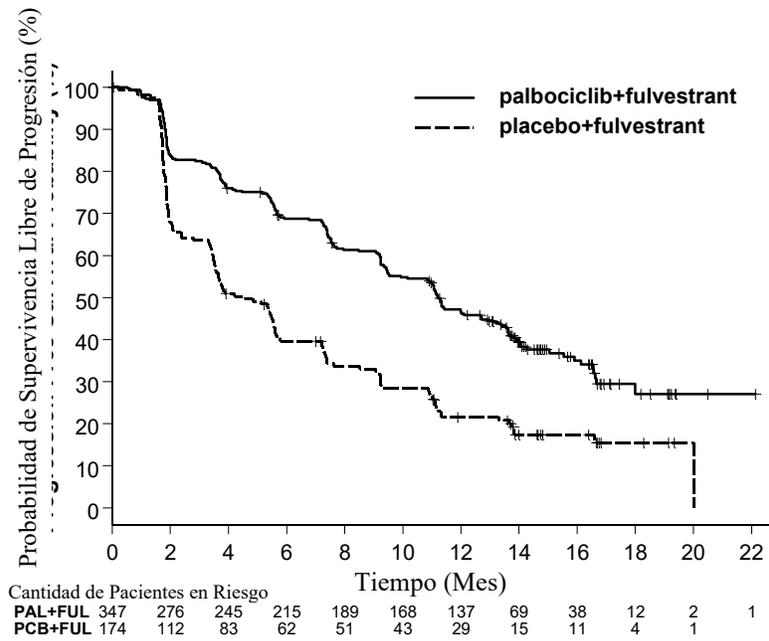
El criterio primario de valoración del estudio fue la PFS evaluada por el investigador de acuerdo con RECIST versión 1.1. Los análisis ilustrativos de la PFS se basaron en una Revisión de Radiología Central Independiente. Los criterios de valoración secundarios incluyeron OR, DOR, CBR, OS, seguridad, cambio en la QoL y TTD. Los resultados comunicados por los pacientes, incluida la QoL global y el dolor, se midieron con el cuestionario sobre la calidad de vida (QLC-C30) y el cuestionario del Módulo de Cáncer de Mama (BR23) de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC).

El estudio cumplió con el criterio primario de valoración de prolongar la PFS en función de la evaluación del investigador en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS planeados en el análisis final; los resultados sobrepasaron el límite en relación con la eficacia ($\alpha=0,00135$) especificado previamente de Haybittle-Peto, lo que demuestra una prolongación de importancia estadística de la PFS y un efecto del tratamiento de importancia clínica.

El HR estimado del análisis estratificado fue de 0,422 (IC del 95%: 0,318; 0,560; valor p unilateral $p<0,000001$) a favor de palbociclib más fulvestrant.

La PFSm 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 3. Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión (en Función de la Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar): PALOMA-3 (Corte de los Datos del 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 8. Resultados de Eficacia: Estudio 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)

	Análisis Final (Corte de los Datos del 2014-12-05)		Análisis Actualizado (Corte de los Datos del 2015-10-23)	
	IBRANCE® más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)	IBRANCE® más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)
Supervivencia Libre de Progresión				
PFS mediana [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)
Cociente de riesgos instantáneos [(IC del 95%) y valor p]	0,422 (0,318; 0,560), p<0,000001		0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
ORR [% (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)
ORR, enfermedad medible [% (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)
DOR [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)
CBRR [% (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.

La prolongación de la PFS en el grupo de palbociclib más fulvestrant también se demostró en los subgrupos de pacientes individuales, lo que respalda la coherencia interna de los hallazgos del beneficio de la PFS en el estudio, esta fue respaldada por un análisis de auditoría de Revisión Central Independiente Ciega (BICR) de muestras aleatorias realizado en aproximadamente el 40,5% (N=211) de 521 pacientes aleatorizados.

Hubo mujeres pre/perimenopáusicas que se inscribieron en el estudio y recibieron agonistas de goserelina LHRH por al menos 4 semanas antes y durante la duración del estudio 2.

El grupo con palbociclib más fulvestrant 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 posmenopáusica (HR= 0,409 [IC del 95%: 0,298; 0,560]). De manera similar, la PFSm en el grupo de palbociclib más fulvestrant fue de 9,5 meses (IC del 95%: 7,2; NE) en el ámbito pre/perimenopáusico frente a 9,2 meses (IC del 95%: 7,5; NE) en el ámbito posmenopáusico; mientras que la mediana de PFS en el grupo de placebo más fulvestrant fue de 5,6 meses (IC del 95%: 1,8; NE) en el ámbito pre/perimenopáusico frente a 3,7 meses (IC del 95%: 3,5; 5,5) en el ámbito posmenopáusico.

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

Los resultados de la comparación del estado de salud global/QoL entre el grupo con palbociclib más fulvestrant frente al grupo con fulvestrant más placebo mostraron una diferencia de importancia estadística que favorecía al grupo tratado con palbociclib más fulvestrant en comparación con el

grupo con fulvestrant más placebo (-0,9 [IC del 95%: -2,5; 0,7] frente a - 4,0 [IC del 95%: - 6,3; - 1,7]; valor p bilateral = 0,0313). Además, una comparación en el funcionamiento emocional también mostró una diferencia de importancia estadística que favorecía al grupo con palbociclib más fulvestrant, en comparación con el grupo tratado con fulvestrant más placebo (2,7 [IC del 95%: 1,1; 4,3] frente a - 1,9 [IC del 95%: - 4,2; 0,5], respectivamente; valor p bilateral=0,0016) (datos no ajustados para comparaciones múltiples).

El tiempo hasta el Deterioro (TTD) se especificó previamente como el tiempo entre el período inicial y la primera ocurrencia de un aumento de ≥ 10 puntos a partir del período inicial en los puntajes de síntomas de dolor. La adición de palbociclib a fulvestrant tuvo como resultado un beneficio sintomático mediante el retraso significativo del TTD en los puntajes de síntomas de dolor, en comparación con el grupo tratado con fulvestrant más placebo (mediana de 8,0 meses frente a 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 9. Los gráficos Kaplan-Meier relevantes se presentan en las Figuras 3 y 4.

Tabla 9 Resultados de Eficacia – Estudio 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)

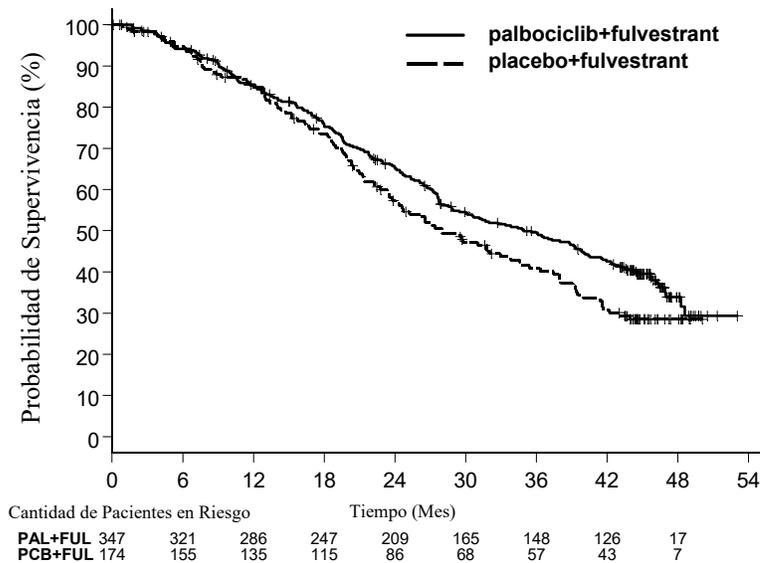
Supervivencia Global Final (OS) (Corte de los datos 2018-04-13)		
	IBRANCE[®] más Fulvestrant (N=347)	Placebo más Fulvestrant (N=174)
Cantidad de casos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana (meses [95% IC])	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Cociente de riesgos (95% IC) y valor p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

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 4 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 10 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.

Tabla 10. Supervivencia Global en los Subgrupos de Pacientes Definidos por los Factores de Estratificación

	PAL + FUL	PCB + FUL	HR (95% IC)	Valor p*
Subgrupo IDT	ne/N	ne/N		
Estado Menopáusico al Iniciar el Estudio				
Posmenopáusico	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
Sensibilidad Documentada a Tratamientos Hormonales Previos				
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
Lugar de la Enfermedad Metastásica				
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 $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de palbociclib generalmente, se encuentra entre 6 y 12 horas luego de la administración oral. 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 1,5-4,2).

Efecto de los Alimentos

La absorción y exposición de palbociclib fueron muy bajas en aproximadamente el 13% de la población en ayunas. La ingesta de alimentos aumentó 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 de relevancia clínica. Por eso, la ingesta de alimentos redujo la variabilidad entre sujetos de la exposición del palbociclib, lo que respalda la administración de IBRANCE® con alimentos.

En comparación con la administración de palbociclib en condiciones de ayuno durante la noche, el ABC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 ingesta de alimento redujo significativamente la variabilidad entre pacientes e intrasujetos de la exposición a palbociclib. En función de estos resultados, palbociclib debe administrarse con alimentos.

Efecto del medicamento en la elevación del pH gástrico

En un estudio en el que participaron sujetos sanos, la coadministración de una sola dosis de 125 mg de IBRANCE® con varias dosis de rabeprazol PPI 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%) cuando se la comparó con una dosis única de 125 mg de IBRANCE® administrado solo. Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales comparados con los PPI, se espera que el efecto de estas clases de agentes reductores de ácidos en la exposición a palbociclib en sujetos alimentados sea mínima. En sujetos alimentados no se evidencia ningún efecto de importancia clínica de los PPI, antagonistas del receptor de H2 ni antiácidos locales en la exposición a palbociclib. En otro estudio en el que participaron sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de 125 mg de IBRANCE® 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 dosis de IBRANCE® administrado solo.

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 media de la fracción 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 media de f_u 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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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 <18 años.

Población de edad avanzada

De 444 pacientes que recibieron IBRANCE[®] en el Estudio 2, 181 pacientes (41%) tenían ≥65 años. De 347 pacientes que recibieron IBRANCE[®] en el Estudio 3, 86 pacientes (24,8%) tenían ≥65 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de IBRANCE[®] entre los pacientes mayores y los 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, respecto de los sujetos con una función hepática normal. La exposición pico no unida a palbociclib (C_{máx} no unida) aumentó en un 7%, 38% y 72% para el deterioro hepático leve, moderado y severo, respectivamente, respecto de los sujetos con una 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 ≤ Límite Superior Normal [LSN] y Aspartato Aminotransferasa [AST] >LSN o bilirrubina total >1,0 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST), el

deterioro hepático leve no tuvo efectos 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 ($60 \text{ mL/min} \leq CrCl < 90 \text{ mL/min}$), moderado ($30 \text{ mL/min} \leq CrCl < 60 \text{ mL/min}$) y severo ($CrCl < 30 \text{ mL/min}$), respectivamente, respecto de los sujetos con una función renal normal ($CrCl \geq 90 \text{ mL/min}$). La exposición pico a palbociclib ($C_{m\acute{a}x}$) aumentó en un 17%, 12% y 15% con el deterioro renal leve, moderado y severo, respectivamente, respecto de los sujetos con una 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 el deterioro renal moderado no tuvieron efectos 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 coherente 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 en función de la frecuencia cardíaca (QTc) mediante electrocardiogramas (ECG) emparejados por tiempo que evaluaban el cambio desde el período inicial y los datos farmacocinéticos correspondientes en 77 pacientes con cáncer de mama. Palbociclib no prolongó el QTc en ningún alcance con importancia clínica en la dosis recomendada de 125 mg diarios (Cronograma 3/1).

5.3. Datos de seguridad preclínica

Los hallazgos primarios en los órganos objetivo después de una dosificación repetida y/o única incluyeron los efectos sobre los órganos hematolinfopoyéticos y en los órganos reproductivos masculinos en ratas y perros, y los efectos sobre los huesos y los incisivos en crecimiento activo solamente en ratas. Por lo general, estas toxicidades sistémicas se observaron en exposiciones de importancia clínica con base en el ABC. Se estableció la reversión parcial a completa de los efectos sobre los sistemas hematolinfopoyético y reproductivo masculino, y sobre los dientes incisivos, mientras que no hubo reversión del efecto óseo después de un período de 12 semanas sin dosificación. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación de QTc, disminución de la frecuencia cardíaca y aumento del intervalo RR y de la presión arterial sistólica) en perros monitoreados por telemetría a ≥ 4 veces la exposición clínica humana en función de la $C_{m\acute{a}x}$.

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 hembra 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 ≥ 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

El palbociclib no afectó el apareamiento ni la fertilidad en ninguna dosis analizada hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica humana según el ABC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductivos de hembras en estudios de toxicidad con dosis repetidas 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 palbociclib tiene el potencial de deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en seres humanos de sexo masculino con base en los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal incluyeron disminución en el peso del órgano, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, baja motilidad y densidad espermática y disminución de las secreciones. Estos hallazgos se observaron en ratas y/o perros en exposiciones ≥ 9 veces o subterapéuticas comparadas con la exposición clínica humana basada en el ABC. Se observó reversibilidad parcial de los efectos en los órganos reproductores masculinos en ratas y perros, luego de un período de no administración de la dosis de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos sobre los órganos reproductivos masculinos, no se observaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad en las ratas macho en niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición clínica humana con base en el ABC.

Toxicidad del desarrollo

Palbociclib fue fetotóxico en animales preñadas. Se observó una mayor incidencia de una variación esquelética (mayor incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical) con 100 mg/kg/día en ratas. Se observaron pesos corporales fetales disminuidos con dosis tóxicas para la madre de 300 mg/kg/día en ratas (3 veces la exposición clínica humana con base en el ABC), y una mayor incidencia de variaciones esqueléticas, incluidas falanges pequeñas en la extremidad anterior que se observaron con una dosis tóxica para la madre 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 ni la transferencia a través de la placenta.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

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

Las cubiertas de cápsulas opacas de color anaranjado, anaranjado/caramelo y caramelo contienen gelatina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio.

La tinta de impresión contiene barniz laca (45%), dióxido de titanio, hidróxido de amonio 28%, propilenglicol y simeticona.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Período de validez

48 meses.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenado a no más de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa de polipropileno (PP) o blíster pack de PVC-PCFE-PVC/Aluminio.

Documento referencia utilizado para la actualización: CDS v18.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 800392348