



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

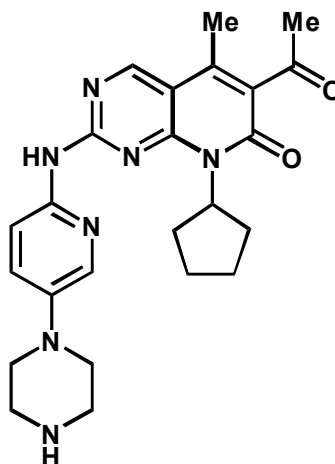
Título del Documento de Producto: Palbociclib
Fecha de la CDS reemplazada NA
Fecha efectiva del CDS 04 de noviembre de 2019
Versión CDS: 14.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

REAMPLA® tabletas recubiertas con película de 75 mg, 100 mg y 125 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada tableta recubierta con película contiene 75 mg, 100 mg o 125 mg de palbociclib.



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

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Tabletas recubiertas con película de 75 mg, 100 mg y 125 mg.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER

0

LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1. Indicaciones terapéuticas.

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas;
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

4.2. Posología y método de administración.

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

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

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las tabletas de REAMPLA® pueden ser ingeridas con o sin 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 ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las tabletas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni partir las tabletas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna tableta si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacto.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la

hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3 (ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones y la Sección 4.8 Reacciones adversas).

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® 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*

* 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 REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

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: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤2, comenzar el próximo ciclo <i>a la misma dosis</i>.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA <i>a la dosis actual</i> para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre ≥38,5 °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2 (≥1000/mm ³). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 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. LIN = Límite Inferior Normal.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³).

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: 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)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: <ul style="list-style-type: none">• Grado ≤1• Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según 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 (vea la sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones).

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: 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 REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1 (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes (ver 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.

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 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 duración del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4 (ver sección 4.2, Posología y método de administración, Tabla 2).

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido REAMPLA® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con REAMPLA® presentaron EPI / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización (ver sección 4.8 Reacciones Adversas), con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron EPI / neumonitis, interrumpa REAMPLA® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con EPI grave o neumonitis (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Infecciones.

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0,7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado (consulte la sección 4.8 Reacciones adversas).

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

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER

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

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABC_{inf}) y la exposición pico observada en plasma ($C_{máx}$) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600-mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

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

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® *tabletas recubiertas con película.*

La coadministración de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® 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 interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABC_{inf} y la C_{máx} 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 demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco 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.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), 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 OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas. No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres.

Mujeres en edad fértil/Embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados con REAMPLA® 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 teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.

Si se administra este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 21 días luego de haberlo finalizado.

Lactancia.

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de REAMPLA® 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 REAMPLA® sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga mientras toman REAMPLA® deben tener precaución a la hora de conducir u operar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas.

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2-negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

La tabla 4 muestra las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación del sistema de órganos (SOC) por orden decreciente de gravedad médica.

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

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/ Neumonitis*, ⁱ Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos

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

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia
Investigaciones	Incremento AST Incremento ALT

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial.

*Reacción adversa (RAM) identificada posterior a la comercialización.

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

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

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

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

^e ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

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

^g ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

^h ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción epidérmica toxica.

ⁱ EPI/Neumonitis: Incluye cualquier TP reportado que sea parte de la consulta por Enfermedad pulmonar intersticial estandarizada de MedDRA (estrecho).

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) 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 REAMPLA® debe constar de medidas generales de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 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 reactivación 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 REAMPLA 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 primera línea 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 con 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 REAMPLA en combinación con letrozol (PALOMA-2).

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER

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.

En la fecha de corte de datos del 26 de febrero de 2016, el estudio cumplió con el propósito primario de mejorar la PFS. La HR observado 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 . Se realizó un análisis actualizado de los criterios de valoración primarios y secundarios después de 15 meses adicionales de seguimiento (fecha de corte de datos: 31 de mayo de 2017). Se observaron un total de 405 eventos PFS; 245 eventos (55.2%) en el grupo de palbociclib más letrozol y 160 (72.1%) en el grupo de comparación.

La tabla 5 muestra los resultados de eficacia basados en los análisis primario y actualizado del estudio PALOMA-2, según lo evaluado por el investigador y la revisión independiente.

Tabla 5. PALOMA-2 (Población con Intención de Tratar) – Resultados de eficacia basados en fechas de corte primario y actualizado.

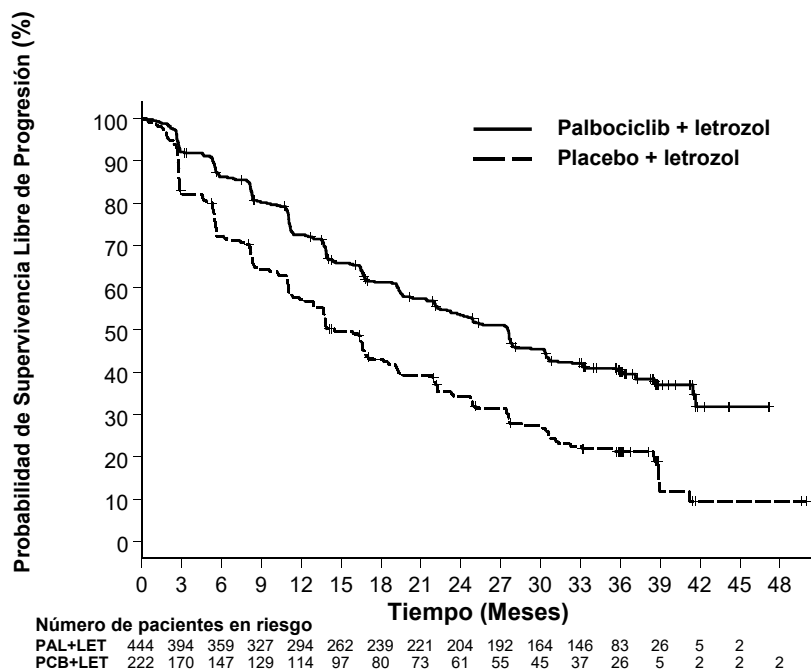
	Análisis primario (corte el 26 de febrero de 2016)		Análisis actualizado (corte el 31 de mayo de 2017)	
	REAMPLA más Letrozol (N = 444)	Placebo más Letrozol (N = 222)	REAMPLA más Letrozol (N = 444)	Placebo más Letrozol (N = 222)
Supervivencia libre de progresión según la Evaluación del Investigador				
Número de eventos (%)	194 (43.7)	137 (61.7)	245 (55.2)	160 (72.1)
PFS mediana [meses (IC 95%)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
Razón de riesgos [(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 por Evaluación Independiente				
Número de eventos (%)	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43.5)	118 (53.2)
PFS mediana [meses (IC 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)
Coefficiente de riesgo (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 puntos finales secundarios se basan en respuestas confirmadas y no confirmadas de acuerdo con RECIST 1.1.

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



Abreviaturas: LET = letrozol (inhibidor de aromatasa); PAL = palbociclib; 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 en el análisis primario y en el actualizado.

En el momento de los análisis actualizados, también se evaluaron los tiempos de inicio de la primera y la segunda subsecuente terapia anticancerosa. Del mismo modo, también se evaluó el tiempo de inicio de la quimioterapia subsecuente. Los resultados de estos análisis se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Estudio PALOMA-2: Tiempo de inicio de las subsecuentes terapias anticancerosas. (A la fecha de corte de 31-mayo-2017).

	REAMPLA más letrozol (N=444)	Placebo más letrozol (N=222)
Mediana del tiempo (95% IC) de la primera terapia subsecuente	28.0 (23.6, 29.6)	17.7 (14.3, 21.5)
Mediana del tiempo (95% IC) de la segunda terapia subsecuente	38.8 (34.4, NE)	28.8 (25.7, 33.5)
Mediana del tiempo (95% IC) de la primera quimioterapia	40.4 (34.7, 47.3)	29.9 (25.6, 35.1)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza

Los resultados de los tiempos de inicio del primer y segundo análisis sistémico subsecuente a la terapia anticancerosa sugieren que la mejoría de la PFS observada con la adición de palbociclib a letrozol en la configuración del tratamiento de primera línea retrasó el inicio de la primera y segunda terapia anticancerosa subsecuente. Del mismo modo, la terapia de primera línea con palbociclib más letrozol retrasó el inicio de la primera quimioterapia subsecuente en comparación con el placebo más letrozol.

Se llevó a cabo un análisis del criterio de valoración compuesto del tiempo hasta el deterioro (TTD) en la Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-Mama (FACT-B), definido como el tiempo entre el periodo inicial y la primera ocurrencia de disminución de ≥ 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 REAMPLA en combinación con fulvestrant (PALOMA-3).

Se evaluó la eficacia de REAMPLA 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 REAMPLA 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 postmenopausia), 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, 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, 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 (BR23).

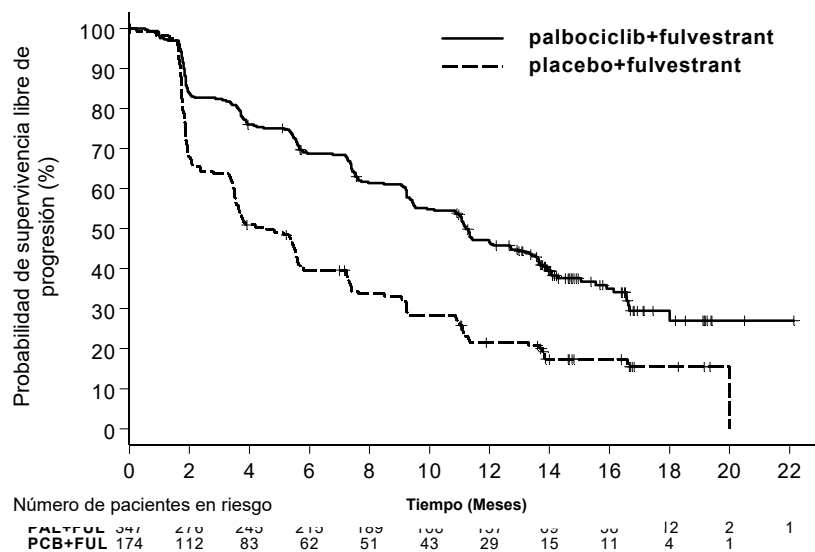
El estudio cumplió con su criterio primario de valoración de prolongar la PFS evaluada por el investigador en el análisis interno realizado en un 82% de los eventos de PFS planificados en el análisis final, los resultados cruzaron el límite de eficacia Haybittle-Peto preespecificado ($\alpha=0.00135$), 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.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DE PFIZER

Figura 1. Gráfico Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar) – PALOMA - 3 (Corte 23 de octubre de 2015).



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

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

	Análisis Final (Corte en 2014-12-05)		Análisis Actualizado (Corte en 2015-10-23)	
	REAMPLA más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)	REAMPLA más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)
Supervivencia Libre de Progresión				
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	
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 de enfermedad cuantificable [% (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.

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 (Blinded Independent Central Review, BICR por sus siglas en inglés) de una muestra aleatoria realizado en un 40.5% (N = 211) de 521 pacientes asignados aleatoriamente.

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

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

pre/perimenopáusico contra 3.7 meses (IC del 95%: 3.5, 5.5) en el entorno posmenopáusico.

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

Los resultados de la comparación del Estado de Salud Global/QoL entre el grupo de palbociclib más fulvestrant contra fulvestrant más placebo demostraron una diferencia de importancia estadística que favorece al grupo de palbociclib más fulvestrant en comparación con el grupo de placebo más fulvestrant (-0.9 [IC del 95% CI: -2.5, 0.7] contra -4.0 [IC del 95%: -6.3 a -1.7 respectivamente; 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 ≥ 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]; $p < 0.001$).

Después del seguimiento de una mediana de tiempo de 45 meses, el análisis final de la OS se realizó en base a 310 eventos (59.5% de los pacientes asignados al azar). Se observó una mejoría clínicamente significativa de 6.9 meses en la OS mediana en el grupo de palbociclib más fulvestrant en comparación con el grupo de placebo más fulvestrant, aunque este resultado no fue estadísticamente significativo en el nivel de significación preespecificado de 0.0235. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de placebo más fulvestrant (80.5% versus 71.8%) respectivamente. Además, en el grupo de placebo más fulvestrant, el 15.5 de los pacientes asignados al azar recibieron palbociclib y otros inhibidores de la CDK como tratamientos posteriores a la progresión. Los resultados de los datos finales de OS del estudio PALOMA-3 se representan en la Tabla 8. Las gráficas de Kaplan-Meier relevantes se muestran en las Figuras 1 y 2.

Tabla 8. Resultados de Eficacia – Estudio 3 (Evaluación del investigador, Población con intención de tratar).

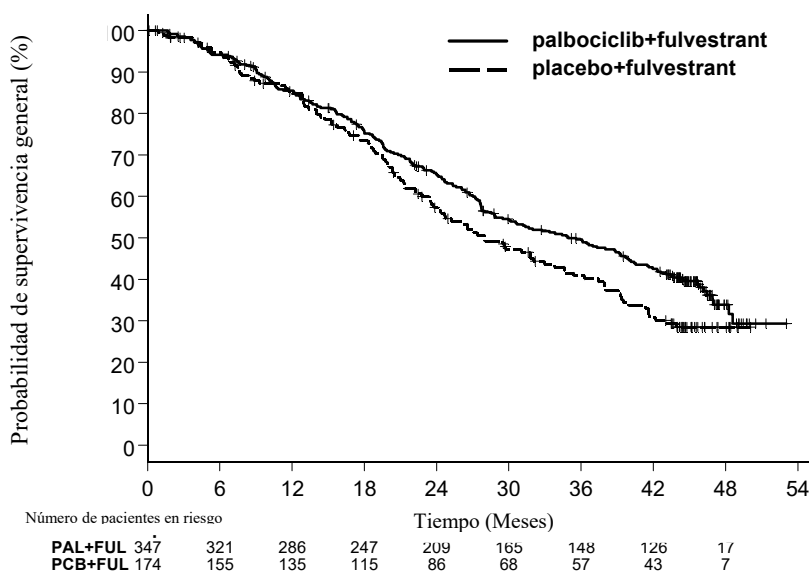
Supervivencia global final (OS) (corte el 13 de abril de 2018)		
	REAMPLA más Fulvestrant (N=347)	Placebo más Fulvestrant (N=174)
Número de eventos (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Mediana (meses [95% IC])	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Coeficiente de riesgo (IC 95%) y valor de p [†]	0.814 (0.644, 1.029) P=0.0429 [*]	

IC = Intervalo de confianza.

*No es estadísticamente significativo.

† Valor p unilateral de la prueba de log-rank estratificada por la presencia de metástasis viscerales y sensibilidad al tratamiento endocrino previo por aleatorización.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia general (población con intención de tratar) – PALOMA 3



Un efecto positivo del tratamiento de palbociclib más fulvestrant versus placebo más fulvestrant en la OS fue observado en la mayoría de los subgrupos preespecificados. Debido al bajo número de eventos y al tamaño de muestra más pequeño en algunos subgrupos preespecificados, no siempre se pudo determinar la magnitud del efecto estimado de palbociclib agregado a fulvestrant. Los resultados de la OS de los

subgrupos de pacientes definidos por los factores de estratificación en la asignación al azar se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9 - Supervivencia global en los subgrupos de pacientes definidos por factores de estratificación.

	PAL + FUL	PCB + FUL	HR (95 % IC)	Valor – p *
ITT Sub-grupo	ne/N	ne/N		
Estatus de la Menopausia en el ingreso del estudio				
Postmenopausia	161/275	91/138	0.73 (0.57, 0.95)	p=0.009
Peri/premenopausia	40/72	18/36	1.07 (0.61, 1.86)	p=0.41
Sensibilidad documentada previamente a la terapia hormonal				
Si	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
Sitio 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 PAL= Palbociclib ; HR = coeficiente de riesgo; ITT = intención de tratar; NE = número de eventos; N = Número de pacientes; PAL = palbociclib; PCB = placebo.

*Valor p de un lado. No se hicieron ajustes de multiplicidad para los análisis de subgrupos.

Las probabilidades de supervivencia estimada para palbociclib más fulvestrant versus placebo más fulvestrant fueron respectivamente: 65.3% (95% CI: 59.9, 70.2) vs. 57.3% (95% CI: 49.2, 64.6) a los 2 años y 49.6% (95% CI: 44.0, 54.9) vs. 40.8% (IC 95%: 32.9, 48.5) a los 3 años.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas.

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

Absorción.

La T_{max} de palbociclib se observa generalmente entre 4 y 12 horas después de la administración oral de las tabletas de REAMPLA®. 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 $C_{máx}$ 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:

REAMPLA® tabletas recubiertas con película

El ABC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aumentaron en un 22% y 26%, respectivamente, cuando las tabletas de REAMPLA® se administraron con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente de 800 a 1000 calorías con 150, 250 y 500 a 600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), y en un 9% y 10%, respectivamente, cuando las tabletas de REAMPLA® se administraron con una comida estándar de grasas moderadas (aproximadamente 500 a 700 calorías con 75 a 105, 250 a 350 y 175 a 245 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), en comparación con las tabletas de REAMPLA® administrados en ayunas durante la noche. Según estos resultados, las tabletas de REAMPLA® se pueden tomar con o sin alimentos.

El pH gástrico eleva el efecto de la medicación:

REAMPLA® tabletas recubiertas con película

La coadministración de múltiples dosis de PPI rabeprazol con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® en ayunas no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de palbociclib en comparación con una sola tableta de 125 mg de REAMPLA® administrado solo.

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 [^{14}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 vida media promedio 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 [¹⁴C] 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 REAMPLA en el Estudio 2, 181 (41%) tenían ≥ 65 años de edad. De 347 pacientes que recibieron REAMPLA 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 REAMPLA 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_{inf} no unida) disminuyó en un 17% en los sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh clase A) y aumentó en un 34% y 77% en los sujetos con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B) y severo (Child-Pugh clase C), respectivamente, con relación a los sujetos con función hepática normal. La exposición pico no unida a palbociclib ($C_{máx}$ 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_{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 ($C_{máx}$) 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.

Población Asiática.

En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, los valores del ABC_{inf} y $C_{máx}$ 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 japoneses con cáncer de mama o asiáticos, después de dosis múltiples. Basado en análisis de datos farmacocinéticos, de seguridad y de eficacia acumulados en las poblaciones asiáticas y no asiática, no se considera necesario ajustar la dosis en función de la población asiática.

Electrofisiología cardiaca.

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

5.3 Datos de seguridad preclínica.

Los principales hallazgos en el órgano diana después de una dosis única y / o repetida incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y de órganos reproductores masculinos en ratas y perros, y efectos en los huesos y los incisivos de crecimiento activo en ratas solamente. Estas toxicidades sistémicas se observaron generalmente en exposiciones clínicamente relevantes basadas en el ABC. Se estableció una reversión parcial o total de los efectos en los sistemas hematolinfopoyético, reproductivo masculino y dientes incisivos, mientras que el efecto óseo no se revirtió después de un período de 12 semanas de no dosificación. Además, se identificaron los efectos cardiovasculares (prolongación del intervalo QTc, disminución de la frecuencia cardíaca y aumento del intervalo RR y la presión arterial sistólica) en perros telemétricos en ≥ 4 veces la exposición clínica humana basada en la C_{max} .

Carcinogenicidad.

Se evaluó la carcinogenicidad de palbociclib en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos y en un estudio de 2 años en ratas. Palbociclib fue negativo para la carcinogenicidad en ratones transgénicos a dosis de hasta 60 mg/kg/día (Nivel de Efecto no Observado [NOEL, por sus siglas en inglés], aproximadamente 11 veces la exposición clínica en humanos con base en el ABC). El hallazgo neoplásico relacionado con palbociclib en ratas macho incluyó un aumento en la incidencia de tumores de células microgliales en el sistema nervioso central a 30 mg/kg/día; No hubo hallazgo neoplásico en ratas hembra en ninguna dosis de hasta 200 mg/kg/día. El NOEL para los efectos de carcinogenicidad relacionados con palbociclib fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición clínica humana basada en el ABC) y 200 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica humana basada en el ABC), respectivamente. La relevancia del hallazgo neoplásico del ratón macho en humanos es desconocida.

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 aneugénico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho en dosis ≥ 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 ≥ 9 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 ≥ 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.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS.

6.1. Incompatibilidades.

No aplica.

6.2. Precauciones para disposición y manejo.

Cualquier producto sin usar o material de desperdicio debe ser dispuesto de acuerdo con los requerimientos locales.