

**IBRANCE**  
**PALBOCICLIB**  
**Cápsulas Duras**

Venta bajo receta archivada

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.***

### COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene:

	IBRANCE 75 mg	IBRANCE 100 mg	IBRANCE 125 mg
Palbociclib	75,000 mg	100,000 mg	125,000 mg
Celulosa microcristalina	111,550 mg	148,733 mg	185,917 mg
Lactosa monohidrato	55,775 mg	74,367 mg	92,958 mg
Glicolato sódico de almidón	16,200 mg	21,600 mg	27,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,075 mg	8,100 mg	10,125 mg
Estearato de magnesio	5,400 mg	7,200 mg	9,000 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK, por sus siglas en inglés) 4 y 6.

Código ATC: L01XE33.

### INDICACIONES

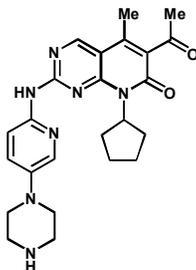
IBRANCE (Palbociclib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

- en combinación con un inhibidor de la aromatasas como terapia inicial endocrina; o
- en combinación con fulvestrant en pacientes que hayan recibido hormonoterapia previa.

### DESCRIPCIÓN

Las cápsulas de IBRANCE (Palbociclib) para administración oral contienen 125 mg, 100 mg o 75 mg de palbociclib, un inhibidor de la quinasa.

La fórmula molecular del palbociclib es C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. EL peso molecular es 447,54 daltons. El nombre químico es 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[[5-(piperazin-1-il) piridin-2-il] amino] pirido [2,3-d] pirimidin-7 (8H) – uno, y su fórmula estructural es:



El palbociclib es un polvo amarillo a naranja con pKa de 7,4 (el nitrógeno de piperazina secundario) y 3,9 (el nitrógeno de piridina). A pH 4 o inferior, el palbociclib se comporta como un compuesto de alta solubilidad. Por encima de pH 4, la solubilidad de la sustancia farmacológica se reduce significativamente.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de Acción

El palbociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y CDK4/6 están por debajo de las vías de señalización que conducen a la proliferación celular. *In vitro*, el palbociclib redujo la proliferación celular de las líneas celulares de cáncer de mama positivas para el receptor de

estrógeno (ER) al bloquear la progresión de la célula desde la fase G1 a la S del ciclo celular. El tratamiento de las líneas celulares de cáncer de mama con la combinación de palbociclib y antiestrógenos conduce a una disminución de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), lo que resulta en una reducción de la expresión y señalización de E2F y un aumento de la detención del crecimiento en comparación con el tratamiento con cada medicamento solo. El tratamiento *in vitro* de líneas celulares de cáncer de mama positivo para RE con la combinación de palbociclib y antiestrógenos condujo a un aumento de la senescencia celular en comparación con cada medicamento solo, que se mantuvo durante hasta 6 días después de la extracción de palbociclib y fue mayor si se continuó el tratamiento antiestrógeno. Los estudios *in vivo* que utilizaron un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo para ER derivado de una paciente demostraron que la combinación de palbociclib y letrozol aumentó la inhibición de la fosforilación de Rb, la señalización por debajo y el crecimiento tumoral en comparación con cada medicamento solo. Las células mononucleares de médula ósea humana tratadas con palbociclib en presencia o ausencia de un antiestrógeno *in vitro* no se volvieron senescentes y reanudaron la proliferación después de retirado el palbociclib.

## **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

### **Electrofisiología Cardíaca**

El efecto de palbociclib sobre la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) se evaluó mediante el electrocardiograma (ECG) seriado que evalúa el cambio a partir de los datos basales y farmacocinéticos correspondientes en 77 pacientes con cáncer de mama avanzado. El palbociclib no prolongó el QTc (es decir, >20 ms) a la dosis recomendada de 125 mg al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento, para completar un ciclo de 28 días.

## **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

La farmacocinética de palbociclib se evaluó en pacientes con tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama avanzado, y en voluntarios sanos.

### **Absorción**

La  $C_{m\acute{a}x}$  media de palbociclib se alcanza generalmente entre 6 y 12 horas tras la administración por vía oral (tiempo para alcanzar la máxima concentración,  $T_{m\acute{a}x}$ ). La biodisponibilidad absoluta media de IBRANCE (Palbociclib) después de una dosis por vía oral de 125 mg es del 46%. En el rango de administración de 25 mg a 225 mg, el área bajo la curva (ABC) y la  $C_{m\acute{a}x}$  suelen aumentar proporcionalmente con la dosis. El estado estacionario se alcanzó en un plazo de 8 días después de la administración repetida una vez al día. Con la administración diaria repetida, palbociclib se acumula con una tasa media de acumulación del 2,4 (intervalo de 1,5 a 4,2).

### **Efecto de los alimentos**

En aproximadamente el 13% de la población en condiciones de ayuno, la absorción y la exposición a palbociclib fueron muy bajas. 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 en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, la ingesta de alimentos redujo la variabilidad entre sujetos de la exposición a palbociclib, lo que respalda la administración de IBRANCE (Palbociclib) con alimentos. En comparación con IBRANCE (Palbociclib) administrado en condiciones de ayuno durante la noche, el área promedio de la población bajo la curva de concentración-tiempo de cero a infinito ( $ABC_{inf}$ ) y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib aumentaron con la ingesta de comida 1 hora antes y 2 horas después de la administración de IBRANCE (Palbociclib) en un 21% y un 38% cuando se administró con alimentos ricos en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías; 120, 250, y 500 a 600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas respectivamente), en un 12% y un 27% respectivamente, cuando se administró con alimentos bajos en grasa y en calorías (aproximadamente 400 a 500 calorías; 120, 250 y 28 a 35 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), y en un 13% y un 24% respectivamente cuando se administró con alimentos moderados en grasas (aproximadamente 500 a 700 calorías; 75 a 105, 250 a 350 y 175 a 245 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente).

### **Distribución**

La unión de palbociclib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue aproximadamente del 85% e

independiente del rango de concentración 500 ng/mL a 5000 ng/mL. La media de la fracción libre (FL) de palbociclib en el plasma humano *in vivo* aumentó progresivamente con el empeoramiento de la función hepática. No hubo una progresión evidente en la media de la FL de palbociclib en el plasma humano *in vivo* con el empeoramiento de la función renal. El volumen de distribución aparente geométrico medio ( $V_z/F$ ) fue de 2583 L con un coeficiente de variación (CV) del 26%.

### **Metabolismo**

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que palbociclib sufre un extenso metabolismo hepático en humanos. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 125 mg de [<sup>14</sup>C] palbociclib a humanos, las principales vías metabólicas primarias de palbociclib incluyeron la oxidación y la sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. Palbociclib fue la principal sustancia derivada del fármaco circulante en el plasma (23%).

El principal metabolito circulante era un conjugado de glucurónido de palbociclib, aunque solo representaba el 1,5% de la dosis administrada en la excreta. Palbociclib se metabolizó ampliamente, con un fármaco inalterado que representa el 2,3% y el 6,9% de la radiactividad en las heces y la orina, respectivamente.

En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 26% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y enzimas de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucradas en el metabolismo de palbociclib.

### **Eliminación**

La media geométrica aparente de la eliminación (CL/F) oral de palbociclib fue de 63,1 L/h (29% CV) y la media ( $\pm$  desviación estándar) de la semivida de eliminación plasmática fue de 29 ( $\pm 5$ ) horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. En 6 varones sanos a quienes se les administró una única dosis por vía oral de [<sup>14</sup>C] palbociclib, se recuperó una mediana del 91,6% de la dosis radiactiva total administrada en un plazo de 15 días; la principal vía de excreción fueron las heces (74,1% de la dosis), mientras que el 17,5% de la dosis se recuperó en la orina. La mayoría del material, fue excretado como metabolitos.

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

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer (50 varones y 133 mujeres, con edades entre los 22 y 89 años, y con un peso corporal entre los 37,9 y 123 kg), el sexo no tuvo ningún efecto sobre la exposición a palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron ningún efecto clínico importante sobre la exposición a palbociclib.

### **Población pediátrica**

La farmacocinética de palbociclib no se ha evaluado en pacientes <18 años.

### **Insuficiencia hepática**

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función hepática indican que la exposición a palbociclib libre ( $ABC_{inf}$  libre) disminuyó en un 17% en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y aumentó en un 34% y un 77% en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. La exposición máxima a palbociclib libre ( $C_{máx}$  libre) aumentó un 7%, 38% y 72% para la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 40 pacientes presentaban insuficiencia hepática leve según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (INC) (bilirrubina total  $\leq$  límite superior de la normalidad (ULN) y aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  ULN, o bilirrubina total  $>1,0$  a  $1,5 \times$  ULN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de palbociclib, apoyando aún más los hallazgos del estudio dedicado de insuficiencia hepática.

### **Insuficiencia renal**

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función renal indican que la exposición a palbociclib total ( $ABC_{inf}$ ) aumentó un 39%, 42% y 31% con insuficiencia renal leve

(60 mL/min  $\leq$  CrCl <90 mL/min), moderada (30 mL/min  $\leq$  CrCl <60 mL/min) y grave (CrCl <30 mL/min), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. La exposición máxima a palbociclib ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aumentó en un 17%, 12% y 15% para la insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 73 pacientes presentaban insuficiencia renal leve y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal moderada, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieran hemodiálisis.

### **Interacciones Farmacológicas**

Los datos *in vitro* indican que CYP3A y la enzima SULT2A1 están implicadas principalmente en el metabolismo de palbociclib. El palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A después de la administración diaria de 125 mg al estado estacionario en humanos. *In vitro*, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6, y no es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

#### Inhibidores del CYP3A

Los datos de un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=12) indican que la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg de IBRANCE (Palbociclib) aumentó el  $ABC_{inf}$  de palbociclib y la  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente 87% y 34%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de IBRANCE (Palbociclib) administrada sola (ver Interacciones con otros medicamentos).

#### Inductores de CYP3A

Los datos de un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=15) indican que la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE (Palbociclib) disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 85% y 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de IBRANCE (Palbociclib) administrada sola. Los datos de un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=14) indican que la administración conjunta de dosis diarias múltiples de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, con una dosis única de 125 mg de IBRANCE (Palbociclib) disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de IBRANCE (Palbociclib) administrada sola (ver Interacciones con otros medicamentos).

#### Sustratos de CYP3A

El palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A después de la administración diaria de 125 mg al estado estacionario en humanos. En un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=26), la administración conjunta de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE (Palbociclib) aumentó los valores de  $ABC_{inf}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 61% y 37%, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo (ver Interacciones con otros medicamentos).

#### Medicamentos que elevan el pH gástrico

En un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos, la administración conjunta de una dosis única de 125 mg de IBRANCE (Palbociclib) con dosis múltiples del rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), en condiciones de alimentación disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en  $ABC_{inf}$  (disminución del 13%), en comparación con una dosis única de IBRANCE (Palbociclib) administrada sola. Dado el efecto reducido sobre el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, se espera que el efecto de estas clases de agentes reductores de ácido sobre la exposición a palbociclib en condiciones de alimentación sea mínimo. En condiciones de alimentación, no existe un efecto clínicamente relevante de los PPI, los antagonistas de los receptores H2 o los antiácidos locales sobre la exposición a palbociclib. En otro estudio de sujetos sanos, la administración conjunta de una dosis única de IBRANCE (Palbociclib) con dosis múltiples de rabeprazol en ayunas disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 62% y 80%, respectivamente, en comparación con una dosis única de IBRANCE (Palbociclib) administrada sola.

### Letrozol

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol cuando se administraron conjuntamente los dos fármacos.

### Fulvestrant

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando se administraron conjuntamente los dos fármacos.

### Goserelina

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

### Anastrozol o Exemestano

No hay datos clínicos disponibles para evaluar las interacciones farmacológicas entre anastrozol o exemestano y palbociclib. No se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa entre anastrozol o exemestano y palbociclib en función de los análisis de los efectos de anastrozol, exemestano y palbociclib en las vías metabólicas o los sistemas transportadores.

### Efecto de Palbociclib en los transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indicaron que palbociclib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT)2 y polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes, así como también el potencial de inhibir la glucoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el tracto gastrointestinal a la dosis propuesta.

### Efecto de los transportadores sobre palbociclib

Según 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.

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

Se evaluó la carcinogenicidad de palbociclib en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses y en un estudio de ratas de 2 años. La administración oral de palbociclib durante 2 años resultó en una mayor incidencia de tumores de células microgliales en el sistema nervioso central de ratas macho a una dosis de 30 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). No hubo hallazgos neoplásicos en ratas hembra a dosis de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). La administración oral de palbociclib a ratones transgénicos rasH2 machos y hembras durante 6 meses no dio lugar a una mayor incidencia de neoplasias a dosis de hasta 60 mg/kg/día.

Palbociclib fue aneogénico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho a dosis  $\geq 100$  mg/kg/día durante 3 semanas. Palbociclib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*.

En un estudio de fertilidad en ratas hembras, palbociclib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ninguna dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductores femeninos en repetición estudios de toxicidad de dosis de hasta 300 mg/kg/día en ratas y 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 6 veces y similar a la exposición clínica en humanos [ABC], a la dosis recomendada, respectivamente).

Los efectos adversos de palbociclib sobre la función reproductiva masculina y la fertilidad se observaron en los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas y perros y en un estudio de fertilidad masculina en ratas. En estudios toxicológicos de dosis repetidas, los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, epidídimo, próstata y vesícula seminal a  $\geq 30$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 0,2$  mg/kg/día en perros

incluyeron disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares y disminución de la secreción. Se observó reversibilidad parcial de los efectos del órgano reproductor masculino en la rata y el perro después de un período de no dosificación de 4 y 12 semanas, respectivamente. Estas dosis en ratas y perros resultaron en aproximadamente  $\geq 10$  y 0,1 veces a la exposición clínica en humanos (ABC) a la dosis recomendada, respectivamente. En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas macho, palbociclib no causó efectos sobre el apareamiento, pero resultó en una ligera disminución de la fertilidad en asociación con una motilidad y densidad espermática más baja a 100 mg/kg/día con niveles de exposición proyectados de 20 veces la exposición clínica en humanos (ABC) a la dosis recomendada, respectivamente.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **PALOMA-2: IBRANCE (Palbociclib) + Letrozol**

#### **Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico ER positivo y HER2 negativo para terapia endocrina inicial**

PALOMA-2 fue un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico de IBRANCE (Palbociclib) + letrozol versus placebo + letrozol realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para ER y negativo para HER2 que no habían recibido tratamiento sistémico previo.

Un total de 666 mujeres fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al grupo de IBRANCE (Palbociclib) + letrozol o al grupo de placebo + letrozol, y estratificadas según la localización de la enfermedad (visceral versus no visceral), el intervalo de tiempo libre de enfermedad (metastásica *de novo* versus  $\leq 12$  meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad versus  $>12$  meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad), y por el tipo de tratamiento (neo) adyuvante previo contra el cáncer (hormonoterapia previa versus a ninguna hormonoterapia previa). IBRANCE (Palbociclib) se administró por vía oral a una dosis de 125 mg al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento. Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la tasa de respuesta general (ORR) confirmada según la evaluación del investigador de acuerdo con la versión 1.1 RECIST y la supervivencia general (SG).

La mediana de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de 62 años (intervalo de 28 a 89 años). La mayoría de los pacientes eran caucásicos (78%), y la mayoría de los pacientes tenían un estado de rendimiento (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 (98%). 48% de los pacientes había recibido quimioterapia y el 56% había recibido tratamiento antihormonal (neo) adyuvante antes del diagnóstico de cáncer de mama avanzado. 37% de los pacientes no había recibido tratamiento sistémico (neo) adyuvante previo. La mayoría de las pacientes (97%) tenía enfermedad metastásica. 23% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea y el 49% de las pacientes tenía enfermedad visceral.

Los principales resultados de eficacia del PALOMA-2 se resumen en la Tabla 1 y Figura 1. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de pacientes de intervalo libre de enfermedad (ILE), sitio de la enfermedad y terapia previa. El efecto del tratamiento de la combinación sobre SLP también fue respaldado por una revisión independiente de radiografías. Basado en el análisis final preespecificado de la SG realizado después de 435 eventos, la SG no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 1. Resultados de eficacia – PALOMA-2**

	<b>IBRANCE (Palbociclib) + Letrozol</b>	<b>Placebo + Letrozol</b>
<b>Supervivencia libre de progresión ITT (evaluación del investigador)</b>	<b>(N = 444)</b>	<b>(N = 222)</b>
Número de eventos SLP (%)	194 (43,7)	137 (61,7)
SLP mediana (meses, IC del 95%)	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p	0,576 (0,463; 0,718)†, p<0,0001‡	
<b>Respuesta Objetiva para pacientes con enfermedad medible (evaluación del investigador)</b>	<b>(N = 338)</b>	<b>(N = 171)</b>
Proporción de respuesta objetiva* (%; IC del 95%)	55,3 (49,9; 60,7)	44,4 (36,9; 52,2)
<b>Supervivencia general ITT</b>	<b>N = 444</b>	<b>N = 222</b>
Número de eventos SG (%)	287 (64,6)	148 (66,7)
Mediana SG (meses, IC del 95%)	53,8 (49,8; 59,2)	49,8 (42,3; 56,4)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p	0,921 (0,755; 1,124)†, p=0,2087‡	

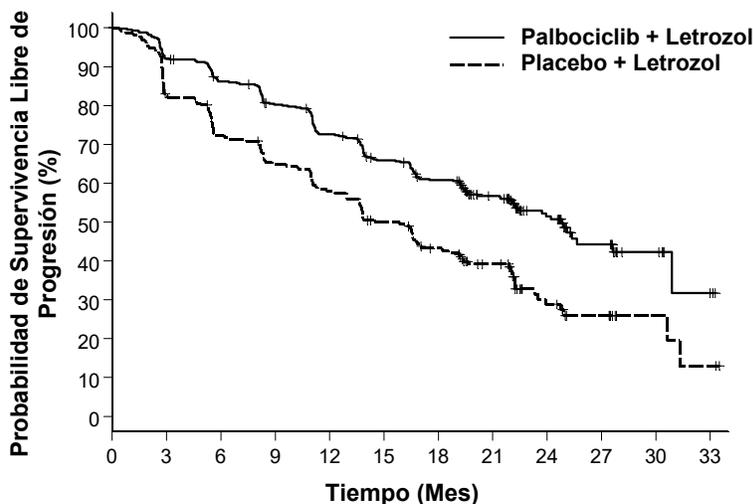
IC=Intervalo de confianza, ITT=Intención de tratar, N=Número de pacientes, NE=No estimable, SG=supervivencia general; SLP=Supervivencia libre de progresión.

\* La respuesta se basa en respuestas confirmadas.

† Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por el sitio de la enfermedad (visceral versus no visceral) por aleatorización.

‡ Prueba de log-rank estratificada valor-p unilateral.

**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – PALOMA-2 (Evaluación del investigador - Población con intención de tratar)**



Cantidad de pacientes en riesgo												
PAL + LET	444	395	360	328	295	263	238	154	69	29	10	2
PBO + LET	222	171	148	131	116	98	81	54	22	12	4	2

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

**PALOMA-3: IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant**

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo que han tenido progresión de la enfermedad en o después de una terapia endocrina adyuvante o metastásica previa

PALOMA-3 fue un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, multicéntrico con IBRANCE (Palbociclib) más fulvestrant versus placebo más fulvestrant realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para HR, negativo para HER2 localmente avanzado, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la terapia hormonal previa.

Un total de 521 mujeres pre/posmenopáusicas, fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al grupo de IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant o al grupo de placebo + fulvestrant, y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusicas versus posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales.

IBRANCE (Palbociclib) se administró por vía oral a una dosis de 125 mg al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento. Las mujeres pre/perimenopáusicas convocadas en el estudio, recibieron el agonista de la LHRH goserelina por lo menos 4 semanas antes y durante la duración de PALOMA-3.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, empeoramiento sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (intervalo de 29 a 88 años). La mayoría de los pacientes eran caucásicas (74%), todas las pacientes tenían una capacidad funcional ECOG de 0 o 1, el 80% eran posmenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y el 75% de las pacientes había recibido un régimen de quimioterapia. 25% de las pacientes no había recibido terapia previa para la enfermedad metastásica, el 60% tenía metástasis visceral, y el 23% tenía enfermedad en los huesos solamente.

Los resultados de la SLP evaluada por el investigador y la SG final del PALOMA-3 se resumen en la Tabla 2. Las gráficas relevantes de Kaplan-Meier se muestran en las Figuras 2 y 3, respectivamente. Se observaron resultados consistentes de SLP en los subgrupos de pacientes del sitio de la enfermedad, la sensibilidad a la terapia hormonal previa y el estado menopáusico. Luego de un seguimiento medio de 45 meses, los resultados de la SG no fueron estadísticamente significativos.

**Tabla 2. Resultados de eficacia – PALOMA-3**

	<b>IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant</b>	<b>Placebo + fulvestrant</b>
<b>Supervivencia libre de progresión ITT (evaluación del Investigador)</b>	<b>N=347</b>	<b>N=174</b>
Número de eventos (%) SLP	145 (41,8)	114 (65,5)
Mediana SLP (meses, IC del 95%)	9,5 (9,2; 11,0)	4,6 (3,5; 5,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor <i>p</i>	0,461 (0,360; 0,591), <i>p</i> <0,0001	
<b>Respuesta Objetiva para pacientes con enfermedad medible (evaluación del Investigador)</b>	<b>N= 267</b>	<b>N=138</b>
Tasa de respuesta objetiva* (% , IC del 95%)	24,6 (19,6; 30,2)	10,9 (6,2; 17,3)
<b>Supervivencia Global ITT</b>	<b>N=347</b>	<b>N=174</b>
Número de eventos SG (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana SG (meses, IC del 95%)	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor <i>p</i>	0,814 (0,644; 1,029), <i>p</i> =0,0857 <sup>†‡</sup>	

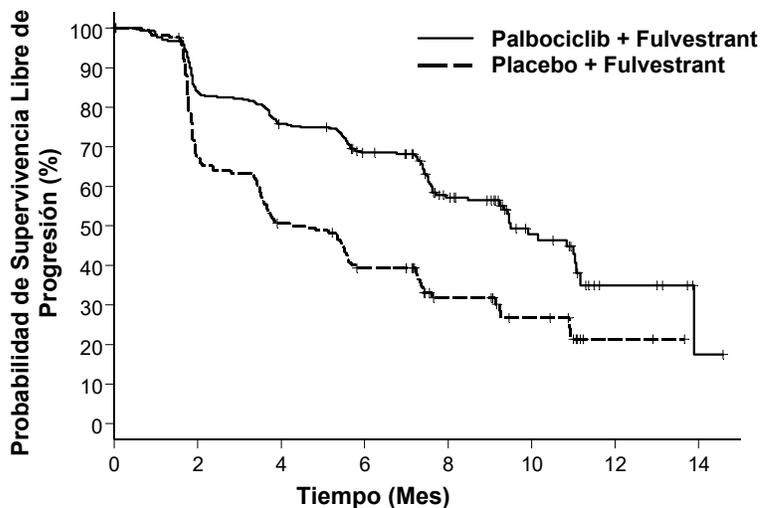
IC=intervalo de confianza, ITT=Intención de tratar, N=número de pacientes, SG=Supervivencia global, SLP= supervivencia libre de progresión.

\* Las respuestas se basan en respuestas confirmadas.

† No es estadísticamente significativo en el nivel alfa bilateral preespecificado de 0,047.

‡ Valor *p* bilateral de la prueba de log-rank estratificada por la presencia de metástasis viscerales y sensibilidad a la terapia endocrina previa por aleatorización.

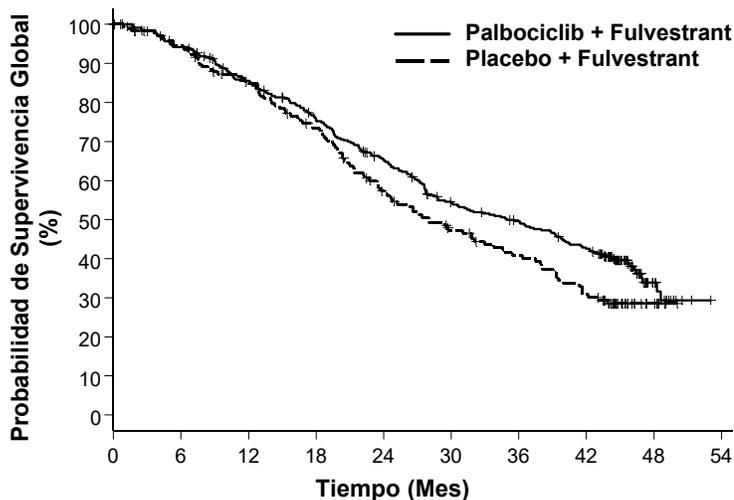
**Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – PALOMA-3 (evaluación del investigador, población con intención de tratar)**



Cantidad de pacientes en riesgo								
PAL + FUL	347	281	247	202	91	32	7	1
PBO + FUL	174	112	83	59	22	13	2	0

PAL = palbociclib; FUL = fulvestrant; PBO = placebo.

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



Cantidad de pacientes en riesgo										
PAL + FUL	347	321	286	247	209	165	148	126	17	0
PBO + FUL	174	155	135	115	86	68	57	43	7	0

PAL = palbociclib; FUL = fulvestrant; PBO = placebo.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis recomendada y esquema

La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. IBRANCE (Palbociclib) debe ser tomado con alimentos (ver Características Farmacológicas). Cuando se administra junto con palbociclib, el inhibidor de la aromatasas debe ser administrado de acuerdo con la dosis recomendada en la Información de prescripción del inhibidor de aromatasas. Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg los días 1, 15, 29, luego una vez al mes. Consultar la información de prescripción de fulvestrant.

Se debe recomendar a las pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el paciente vomita u olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual. Las cápsulas de IBRANCE (Palbociclib) se deben ingerir enteras (no se deben masticar, triturar o abrir antes de ingerirlas). No se debe tomar ninguna cápsula rota, agrietada o que no esté intacta.

Las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la LHRH antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de IBRANCE (Palbociclib) y un inhibidor de aromataasa o fulvestrant, de acuerdo con las prácticas clínicas standard vigentes. Para los hombres tratados con terapia combinada de inhibidores de aromataasa + IBRANCE (Palbociclib), considere el tratamiento con un agonista de LHRH de acuerdo con los estándares actuales de práctica clínica.

### **Modificación de la Dosis**

Las recomendaciones de modificación de la dosis debido a Reacciones Adversas se muestran en las tablas 3, 4 y 5.

**Tabla 3. Modificación de la dosis recomendada para IBRANCE (Palbociclib) debido a reacciones adversas**

<b>Nivel de dosis</b>	<b>Dosis</b>
Dosis inicial recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

\* Interrumpir el tratamiento si se requiere reducir la dosis por debajo de 75 mg/día.

### **Tabla 4. Administración y modificación de la dosis de IBRANCE (Palbociclib) – Toxicidades hematológicas<sup>a</sup>**

Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib) y al principio de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos y de acuerdo con las indicaciones clínicas.

En pacientes que experimentan una neutropenia no superior a grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, se debe monitorizar a partir de entonces cada 3 meses con hemogramas completos, antes del comienzo de cada ciclo y según esté clínicamente indicado.

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis.
Grado 3	<p><u>Día 1 del ciclo:</u> Suspender el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib) y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un grado <math>\leq 2</math>, comenzar el nuevo ciclo con la <i>misma dosis</i>.</p> <p><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u> En caso de grado 3 el día 15, continuar con IBRANCE (Palbociclib) a la dosis actual hasta completar el ciclo y repetir el hemograma completo el día 22. En caso de grado 4 el día 22, ver la pauta de modificación de la dosis para el grado 4 a continuación.</p> <p>Considerar reducir la dosis en los casos de recuperación prolongada (&gt;1 semana) de la neutropenia de grado 3 o neutropenia de grado 3 recurrente el día 1 de los ciclos posteriores.</p>
Neutropenia de Grado 3 <sup>b</sup> con fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ y/o infección	<p><u>En cualquier momento</u> Suspender el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib) hasta la recuperación al grado <math>\leq 2</math>. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>
Grado 4	<p><u>En cualquier momento</u> Suspender el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib) hasta la recuperación al grado <math>\leq 2</math>. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos; LLN = límite inferior de la normalidad.

<sup>a</sup> La tabla se aplica a todas las reacciones adversas hematológicas, excepto la linfopenia (a menos que se relacione con acontecimientos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).

<sup>b</sup> Conteo de Neutrófilos absoluto (ANC): Grado 1: ANC < LLN - 1500/mm<sup>3</sup>; Grado 2: ANC 1000 - <1500/mm<sup>3</sup>; Grado 3: ANC 500 - <1000/mm<sup>3</sup>; Grado 4: ANC <500/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 5. Administración y modificación de la dosis de IBRANCE (Palbociclib) – Toxicidades no hematológicas**

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

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

Suspender permanentemente IBRANCE (Palbociclib) en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial severa (EPI)/ neumonitis.

#### **Modificación de la dosis para uso con inhibidores fuertes de CYP3A**

Evite el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A y considere un medicamento concomitante alternativo con inhibición mínima o nula de CYP3A. Si a los pacientes se les debe administrar un inhibidor potente de CYP3A, reduzca la dosis de IBRANCE (Palbociclib) a 75 mg una vez al día. Si se suspende el inhibidor fuerte, aumente la dosis de IBRANCE (Palbociclib) (después de 3 a 5 semividas del inhibidor) a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor fuerte de CYP3A (ver Interacciones con otros Medicamentos y Características Farmacológicas).

### **Modificación de la dosis para Insuficiencia hepática**

No se requiere un ajuste de dosis de IBRANCE (Palbociclib) en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de IBRANCE (Palbociclib) es de 75 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento, para completar un ciclo de 28 días (ver Uso en Poblaciones Específicas y Características Farmacológicas).

### Forma de administración

IBRANCE (Palbociclib) se administra por vía oral. IBRANCE (Palbociclib) se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida para asegurar una exposición uniforme a palbociclib (ver Propiedades Farmacocinéticas). Palbociclib no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo (ver Interacciones con otros Medicamentos).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Neutropenia**

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en PALOMA-2 con una incidencia del 80% y en PALOMA-3 con una incidencia del 83%. Se informó una disminución de Grado  $\geq 3$  en los recuentos de neutrófilos en el 66% de los pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + letrozol en PALOMA-2 y el 66% de los pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant en PALOMA-3. En PALOMA-2 y PALOMA-3, la mediana del tiempo hasta el primer episodio de cualquier grado la neutropenia fue de 15 días y la duración media de la neutropenia de Grado  $\geq 3$  fue de 7 días (ver Reacciones adversas).

Controle los recuentos sanguíneos completos antes de comenzar la terapia con IBRANCE (Palbociclib) y al comienzo de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según esté clínicamente indicado. Se recomienda la interrupción de la dosis, 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 Posología y Forma de Administración).

Se notificó neutropenia febril en el 1,8% de los pacientes expuestos a IBRANCE (Palbociclib) en PALOMA-2 y PALOMA-3. En PALOMA-3 se observó una muerte por sepsis neutropénica. Los médicos deben informar a los pacientes para que informen de inmediato cualquier episodio de fiebre.

#### **Enfermedad Pulmonar Intersitial (EPI)/Neumonitis**

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o la neumonitis potencialmente mortales pueden ocurrir en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa 4/6 (CDK4/6) dependientes de ciclina, incluido IBRANCE (Palbociclib) cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En los ensayos clínicos (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), el 1,0% de los pacientes tratados con IBRANCE (Palbociclib) tenía EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía Grado 3 o 4 y no se informaron casos fatales. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis posterior a la comercialización, con muertes reportadas (ver Reacciones Adversas).

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 han desarrollado neumonitis, interrumpa IBRANCE (Palbociclib) inmediatamente y evalúe al paciente. Suspense permanentemente IBRANCE (Palbociclib) en pacientes con EPI grave o neumonitis (ver Posología y Forma de Administración).

#### **Toxicidad Embrifetal**

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, IBRANCE (Palbociclib) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de palbociclib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis produjo toxicidad embrifetal en exposiciones maternas que fueron  $\geq 4$  veces la dosis en humanos según el área bajo la curva (ABC). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IBRANCE

(Palbociclib) y durante al menos 3 semanas después de la última dosis (ver Uso en Poblaciones Específicas y Características Farmacológicas).

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

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

#### **Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Palbociclib**

##### Efectos de los inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de un inhibidor fuerte del CYP3A (itraconazol) aumentó la exposición plasmática en sujetos sanos en un 87%.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (incluyendo claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol). Evite el pomelo o el jugo de pomelo durante el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib). Si la administración concomitante de IBRANCE (Palbociclib) con inhibidores fuertes del CYP3A no puede ser evitada, reduzca la dosis de IBRANCE (Palbociclib) (ver Posología y Forma de Administración y Características Farmacológicas).

#### **Agentes que puede disminuir las concentraciones plasmáticas del palbociclib**

##### Efectos de los inductores del CYP3A

La administración concomitante de un inductor potente de CYP3A (rifampicina) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en sujetos sanos en un 85%. Evite el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida y hierba de San Juan) (ver Características Farmacológicas).

#### **Medicamentos a los cuales el palbociclib puede alterarles la concentración plasmática**

La administración conjunta de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE (Palbociclib) aumentó la exposición plasmática de midazolam en un 61%, en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Es posible que sea necesario reducir la dosis del sustrato CYP3A sensible con un índice terapéutico estrecho (alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus), ya que IBRANCE (Palbociclib) puede aumentar su exposición (ver Características Farmacológicas).

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **Embarazo**

##### Resumen de riesgo

De acuerdo con los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IBRANCE (Palbociclib) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Características Farmacológicas). No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. En estudios de reproducción en animales, la administración de palbociclib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis resultó en toxicidad embriofetal en exposiciones maternas que fueron  $\geq 4$  veces la dosis en humanos basada en ABC (ver Datos). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada.

##### Datos

##### Datos en Animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró palbociclib por vía oral durante 15 días antes del apareamiento hasta el día 7 del embarazo, lo que no causó toxicidad embrionaria en dosis de hasta 300 mg/kg/día con exposiciones sistémicas maternas aproximadamente 4 veces la dosis recomendada en humanos (ABC).

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, los animales preñados recibieron dosis orales de palbociclib de hasta 300 mg/kg/día y 20 mg/kg/día, respectivamente, durante el período de organogénesis. La dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg/día fue fetotóxica en ratas, lo que redujo el peso

corporal del feto. A dosis  $\geq 100$  mg/kg/día en ratas, hubo una mayor incidencia de una variación esquelética (mayor incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical). A la dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día en conejos, hubo una mayor incidencia de variaciones esqueléticas, incluidas pequeñas falanges en la extremidad anterior. A 300 mg/kg/día en ratas y 20 mg/kg/día en conejos, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente 4 y 9 veces la dosis recomendada en humanos (ABC), respectivamente.

Se ha informado que los ratones CDK4/6 con doble knockout mueren en las últimas etapas del desarrollo fetal (día de gestación 14,5 hasta el nacimiento) debido a una anemia severa. Sin embargo, los datos de ratones knockout pueden no predecir los efectos en humanos debido a las diferencias en el grado de inhibición del objetivo.

## **Lactancia**

### Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de palbociclib en la leche humana, sus efectos sobre la producción de leche o el lactante. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de IBRANCE (Palbociclib), aconseje a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib) y durante 3 semanas después de la última dosis.

## **Mujeres y hombres fértiles**

### Pruebas de embarazo

Según estudios en animales, IBRANCE (Palbociclib) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Uso en poblaciones específicas). Las mujeres fértiles deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib).

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

IBRANCE (Palbociclib) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Uso en poblaciones específicas). Aconseje a las mujeres fértiles que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib) y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

#### *Hombres*

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas fértiles que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IBRANCE (Palbociclib) y durante 3 meses después de la última dosis (ver Toxicología no clínica).

### Infertilidad

Según estudios en animales, IBRANCE (Palbociclib) puede perjudicar la fertilidad en varones fértiles (ver Toxicología no clínica).

## **Uso Pediátrico**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de IBRANCE (Palbociclib) en pacientes pediátricos.

Se identificaron en estudios de toxicología de dosis repetidas de 27 semanas en ratas inmaduras al comienzo de los estudios con mayor incidencia en machos a dosis orales de palbociclib  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis en humanos [ABC]), alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucosuria, hiperglucemia, disminución de la insulina) asociado con cambios en el páncreas (vacuolación de células de los islotes), los ojos (cataratas, degeneración del cristalino), riñón (vacuolación de túbulo, nefropatía crónica progresiva) y el tejido adiposo (atrofia).

Algunos de estos hallazgos (glucosuria/hiperglucemia, vacuolación de células de los islotes pancreáticos y vacuolización del túbulo renal) estuvieron presentes con menor incidencia y gravedad en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 15 semanas en ratas inmaduras. El metabolismo alterado de la glucosa o los cambios asociados en el páncreas, los ojos, los riñones y el tejido adiposo no se identificaron en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 27 semanas en ratas maduras al comienzo del estudio y en perros en estudios toxicológicos de dosis repetidas hasta 39 semanas de duración.

Se observaron toxicidades en dientes independientes del metabolismo alterado de la glucosa en ratas. La administración de 100 mg/kg de palbociclib durante 27 semanas (aproximadamente 15 veces la dosis en

humanos adultos [ABC]) resultó en anomalías en el crecimiento de incisivos (decoloración, degeneración necrosis de ameloblastos, infiltrado de células mononucleares). No se han evaluado otras toxicidades de potencial preocupación para pacientes pediátricos en animales juveniles.

#### **Uso Geriátrico**

De 444 pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) en PALOMA-2, 181 pacientes (41%) tenían  $\geq 65$  años y 48 pacientes (11%) tenían  $\geq 75$  años. De los 347 pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) en PALOMA-3, 86 pacientes (25%) tenían  $\geq 65$  años y 27 pacientes (8%) tenían  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad de IBRANCE (Palbociclib) entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

#### **Insuficiencia hepática**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A y B). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de IBRANCE (Palbociclib) es de 75 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo completo de 28 días (ver Posología y Forma de Administración). Según un ensayo farmacocinético en sujetos con diversos grados de función hepática, la exposición libre de palbociclib ( $ABC_{inf}$  no unido) disminuyó en un 17% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), y aumentó en un 34% y 77% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en relación con sujetos con función hepática normal. La exposición libre máxima de palbociclib ( $C_{m\acute{a}x}$  no unida) aumentó en un 7%, 38% y 72% para insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con sujetos con función hepática normal (ver Características Farmacológicas).

Revise el prospecto para el inhibidor de la aromataso o para fulvestrant para modificación de dosis en insuficiencia hepática.

#### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ( $CrCl > 15$  mL/min). Según un ensayo farmacocinético en sujetos con diversos grados de función renal, la exposición total a palbociclib ( $ABC_{inf}$ ) aumentó en un 39%, 42% y 31% con insuficiencia leve ( $60 \text{ mL/min} \leq CrCl < 90 \text{ mL/min}$ ), con insuficiencia moderada ( $30 \text{ mL/min} \leq CrCl < 60 \text{ mL/min}$ ) e insuficiencia renal grave ( $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ ), respectivamente, en relación con sujetos con función renal normal. La exposición máxima a palbociclib ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aumentó en un 17%, 12% y 15% para insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con sujetos con función renal normal. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis (ver Características Farmacológicas).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra sección del prospecto:

- Neutropenia (ver Advertencias y Precauciones)
- EPI/Neumonitis (ver Advertencias y Precauciones)

#### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variables, los porcentajes de reacciones adversas observadas no pueden ser comparadas directamente con otros porcentajes de otros estudios y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

#### PALOMA-2: IBRANCE (Palbociclib) + Letrozol

*Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) para terapia en base endócrina inicial*

La seguridad de IBRANCE (Palbociclib) (125 mg/día) más letrozol (2,5 mg/día) versus placebo + letrozol se evaluó en PALOMA-2. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IBRANCE (Palbociclib) en 444 de 666 pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que recibieron al menos 1 dosis de IBRANCE (Palbociclib) + letrozol en PALOMA-2. La mediana de la duración del tratamiento para

IBRANCE (Palbociclib) + letrozol fue de 19,8 meses mientras que la mediana de duración del tratamiento con placebo + letrozol fue de 13,8 meses.

Se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 36% de los pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + letrozol. No se permitió la reducción de la dosis de letrozol en PALOMA-2.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa ocurrió en 43 de 444 (9,7%) pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + letrozol y en 13 de 222 (5,9%) pacientes que recibieron placebo + letrozol. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción permanente de los pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + letrozol incluyeron neutropenia (1,1%) y aumento de alanina aminotransferasa (0,7%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) de cualquier grado informadas en pacientes en el grupo de IBRANCE (Palbociclib) + letrozol por frecuencia descendente fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, alopecia, estomatitis, diarrea, anemia, erupción cutánea, astenia, trombocitopenia, vómitos, disminución del apetito, piel seca, pirexia y disgeusia.

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) en pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + letrozol por frecuencia descendente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones y anemia.

Las reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + letrozol o placebo + letrozol en PALOMA-2 se enumeran en la Tabla 6.

**Tabla 6. Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en PALOMA-2**

Reacción Adversa	IBRANCE (Palbociclib) + Letrozol (N=444)			Placebo + Letrozol (N=222)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Infecciones e infestaciones						
Infecciones <sup>a</sup>	60 <sup>b</sup>	6	1	42	3	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema linfático						
Neutropenia	80	56	10	6	1	1
Leucopenia	39	24	1	2	0	0
Anemia	24	5	<1	9	2	0
Trombocitopenia	16	1	<1	1	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	15	1	0	9	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Disgeusia	10	0	0	5	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Estomatitis <sup>c</sup>	30	1	0	14	0	0
Náusea	35	<1	0	26	2	0
Diarrea	26	1	0	19	1	0
Vómitos	16	1	0	17	1	0
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo						
Alopecia	33 <sup>d</sup>	N/A	N/A	16 <sup>e</sup>	N/A	N/A
Erupción <sup>f</sup>	18	1	0	12	1	0
Piel seca	12	0	0	6	0	0
Trastornos Generales y del Sitio de Administración						
Fatiga	37	2	0	28	1	0
Astenia	17	2	0	12	0	0
Pirexia	12	0	0	9	0	0

Grados con base en CTCAE 4.0

CTCAE = Criterios comunes de terminología para eventos adversos; N=número de pacientes; N/A=no aplica

<sup>a</sup> Las infecciones incluye todos los términos preferidos (TP) informados que forman parte de las infecciones e infestaciones de la Clasificación de Órganos y Sistemas.

<sup>b</sup> Las infecciones más comunes (>1%) incluyen: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, herpes oral, sinusitis, rinitis, bronquitis, gripe, neumonía, gastroenteritis, conjuntivitis, herpes zoster,

faringitis, celulitis, cistitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección dental, gingivitis, infección de la piel, gastroenteritis viral, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio viral y foliculitis.

<sup>c</sup> La estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor oral, molestias orales, dolor orofaríngeo y estomatitis.

<sup>d</sup> Eventos de grado 1: 30%; Eventos de grado 2: 3%.

<sup>e</sup> Eventos de grado 1: 15%; Eventos de grado 2: 1%.

<sup>f</sup> La erupción cutánea incluye los siguientes TP: erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción cutánea pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme y erupción tóxica cutánea.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una incidencia general de <10% de los pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + letrozol en PALOMA-2 incluyeron aumento de alanina aminotransferasa (9,9%), aumento de aspartato aminotransferasa (9,7%), epistaxis (9,2%), aumento de lagrimeo (5,6%), ojo seco (4,1%), visión borrosa (3,6%) y neutropenia febril (2,5%).

**Tabla 7. Anormalidades en análisis de laboratorio en PALOMA-2**

Anormalidades del laboratorio	IBRANCE (Palbociclib) + Letrozol (N=444)			Placebo + Letrozol (N=222)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	97	35	1	25	1	0
Disminución de los neutrófilos	95	56	12	20	1	1
Anemia	78	6	0	42	2	0
Disminución de las plaquetas	63	1	1	14	0	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	52	3	0	34	1	0
Aumento de alanino aminotransferasa	43	2	<1	30	0	0

N=Número de pacientes.

#### PALOMA-3: IBRANCE (Palbociclib) + Fulvestrant

*Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que hayan tenido progresión de la enfermedad en el momento o luego de la terapia adyuntiva o metastásica endócrina*

La seguridad de IBRANCE (Palbociclib) (125 mg/día) + fulvestrant (500 mg) versus placebo + fulvestrant se evaluó en PALOMA-3. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IBRANCE (Palbociclib) en 345 de 517 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), o que recibieron al menos 1 dosis de IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant en PALOMA-3. La mediana de la duración del tratamiento para IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant fue de 10,8 meses, mientras que la duración media del tratamiento con placebo + el grupo fulvestrant fue de 4,8 meses.

Se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 36% de los pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant. No se permitió la reducción de la dosis de fulvestrant en el PALOMA-3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa ocurrió en 19 de 345 (6%) pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant, y en 6 de 172 (3%) pacientes que recibieron placebo + fulvestrant. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción para aquellos pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant incluyeron fatiga (0,6%), infecciones (0,6%) y trombocitopenia (0,6%). Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) de cualquier grado notificadas en pacientes en el grupo IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant por frecuencia descendente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, vómitos, alopecia, erupción cutánea, disminución del apetito y pirexia.

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) en pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant en frecuencia descendente fueron neutropenia y leucopenia.

Las reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant o placebo + fulvestrant en PALOMA-3 se enumeran en la Tabla 8.

**Tabla 8. Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en PALOMA-3**

Reacción Adversa	IBRANCE (Palbociclib) + Fulvestrant (N=345)			Placebo + Fulvestrant (N=172)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones <sup>a</sup>	47 <sup>b</sup>	3	1	31	3	0
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>						
Neutropenia	83	55	11	4	1	0
Leucopenia	53	30	1	5	1	1
Anemia	30	4	0	13	2	0
Trombocitopenia	23	2	1	0	0	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Disminución del apetito	16	1	0	8	1	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Náusea	34	0	0	28	1	0
Estomatitis <sup>c</sup>	28	1	0	13	0	0
Diarrea	24	0	0	19	1	0
Vómitos	19	1	0	15	1	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	18 <sup>d</sup>	N/A	N/A	6 <sup>e</sup>	N/A	N/A
Erupción <sup>f</sup>	17	1	0	6	0	0
<b>Trastornos generales y del sitio de administración</b>						
Fatiga	41	2	0	29	1	0
Pirexia	13	<1	0	5	0	0

Grados con base en CTCAE 4.0

CTCAE=Criterios comunes de terminología para eventos adversos; N=número de pacientes; N/A=no aplica

<sup>a</sup> Las infecciones incluye todos los términos preferidos (TP) informados que forman parte de las infecciones e infestaciones de la Clasificación de Órganos y Sistemas.

<sup>b</sup> Las infecciones más comunes ( $\geq 1\%$ ) incluyen: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, bronquitis, rinitis, gripe, conjuntivitis, sinusitis, neumonía, cistitis, herpes oral, infección del tracto respiratorio, gastroenteritis, infección dental, faringitis, infección en el ojo, herpes simple y paroniquia.

<sup>c</sup> La estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor oral, molestias orofaríngeas, dolor orofaríngeo, estomatitis.

<sup>d</sup> Eventos de grado 1: 17%; Eventos de grado 2: 1%.

<sup>e</sup> Eventos de Grado 1: 6%.

<sup>f</sup> La erupción cutánea incluye: erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción cutánea pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una incidencia general de  $<10\%$  de los pacientes que recibieron IBRANCE (Palbociclib) + fulvestrant en PALOMA-3 incluyeron astenia (7,5%), aspartato aminotransferasa aumentada (7,5%), disgeusia (6,7%), epistaxis (6,7%), aumento de lagrimeo (6,4%), piel seca (6,1%), aumento de alanina aminotransferasa (5,8%), visión borrosa (5,8%), ojos secos (3,8%) y neutropenia febril (0,9%).

**Tabla 9. Anormalidades en análisis de laboratorio en PALOMA-3**

Anormalidad de laboratorio	IBRANCE (Palbociclib) + Fulvestrant (N=345)			Placebo + Fulvestrant (N=172)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	99	45	1	26	0	1
Disminución de los neutrófilos	96	56	11	14	0	1
Anemia	78	3	0	40	2	0
Disminución de las plaquetas	62	2	1	10	0	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	43	4	0	48	4	0
Aumento de alanino aminotransferasa	36	2	0	34	0	0

N=Número de pacientes.

### Experiencia luego de la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de IBRANCE (Palbociclib). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis no infecciosa.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP).

### Pacientes hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)

Según datos limitados de informes posteriores a la comercialización y registros médicos electrónicos, el perfil de seguridad para los hombres tratados con IBRANCE (Palbociclib) es consistente con el perfil de seguridad en las mujeres tratadas con IBRANCE (Palbociclib).

### SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para IBRANCE (Palbociclib). El tratamiento de la sobredosis de IBRANCE (Palbociclib) debe consistir en proporcionar tratamiento general de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

### PRESENTACIONES

IBRANCE (Palbociclib) 75 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas duras.

IBRANCE (Palbociclib) 100 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas duras.

IBRANCE (Palbociclib) 125 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas duras.

### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no superior a 30°C.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento es libre de gluten.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.848

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Procedencia: Bélgica.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902.

Fecha última revisión:  
*LPD: 08/Sep/2023*