INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Ibrance-21®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Palbociclib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma farmacéutica			
Cada cápsula contiene:			
Palbociclib	*75 mg*	*100 mg*	*125 mg*
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Ibrance-21® está indicado en pacientes para el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico RH positivo y HER2 negativo:

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

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA:

CÓDIGO ATC: L01EF01

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

El tiempo hasta la C_{max} (T_{max}) de palbociclib es, por lo general de entre 6 a 12 horas después de la administración oral de las cápsulas de Ibrance-21®. 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_{max} 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 (rango 1.5 a 4.2).

Efecto del alimento:

Cápsulas de Ibrance-21®

La absorción y exposición a las cápsulas de palbociclib fueron muy bajas en cerca de 13% de la población bajo la condición de ayuno. La ingesta de alimentos incrementa la exposición a palbociclib en este pequeño subgrupo de la población, pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población a un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, la ingesta de alimento reduce la variabilidad entre sujetos de la exposición a palbociclib, lo que respalda la administración de las cápsulas de Ibrance-21® con alimentos.

Comparado con la administración de palbociclib bajo condiciones de ayuno nocturno, el ABC_{inf} y la concentración máxima (C_{max}) de palbociclib aumentaron en un 21% y 38% cuando se administran con alimentos ricos en grasa; un 12% y 27% con alimento bajos en grasa; y un 13% y 24% cuando se administró alimento moderado en grasa una hora antes y dos horas después de la dosis de palbociclib. Además, la ingesta de alimento redujo significativamente la variabilidad entre sujetos y dentro de los mismos sujetos de la exposición a palbociclib. Basados en estos resultados, las cápsulas de Ibrance-21® se deben tomar con alimento.

Efecto de la medicación que eleva el pH gástrico:

Cápsulas de Ibrance-21®

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

Distribución

La unión de palbociclib a proteínas del plasma humano *in vitro* fue ~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, las principales vías metabólicas primarias para palbociclib involucraron la oxidación y sulfonación, con acilación y glucuronidación contribuyendo como vías menores. Palbociclib fue el principal compuesto circulante derivado del fármaco encontrado en plasma. 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 aparente de depuración oral (CL/F) de palbociclib fue de 63.08 L/h, y la vida media de eliminación en plasma media fue de 28.8 horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. En 6 sujetos masculinos sanos se administró una dosis oral única de [^{14}C] palbociclib, una mediana de 91.6% de la dosis total radioactiva administrada se recuperó en 15 días; las heces (74.1% de la dosis) fue la principal 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, rango de edad de 22 a 89 años, y rango de peso corporal de 37.9 a 123 kg), el género no tuvo efecto sobre la exposición al palbociclib, 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.

Población de adultos mayores

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

Insuficiencia hepática

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 insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y aumentó en un 34% y 77% en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C), respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. La exposición máxima no unida a palbociclib (C_{max} no unida) aumentó en un 7%, 38% y 72% para la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 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 insuficiencia hepática leve según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) (bilirrubina total ≤Límite Superior Normal [LSN] y Aspartato Aminotransferasa [AST] >LSN, o bilirrubina total >1.0 a 1.5 × LSN y cualquier AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo efecto sobre la farmacocinética (PK) de palbociclib.

Insuficiencia 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 insuficiencia renal leve (60 mL/min ≤CrCl <90 mL/min), moderada (30 mL/min ≤CrCl <60 mL/min) y grave (CrCl <30 mL/min), respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (CrCl ≥90 mL/min). La exposición máxima a palbociclib (C_{max}) aumentó en un 17%, 12% y 15% con la insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 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 insuficiencia renal leve y 29 pacientes padecían insuficiencia renal moderada, la insuficiencia renal leve y moderada 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_{max} 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 reprodujo consistentemente en estudios posteriores en pacientes japoneses o asiáticos con cáncer de mama, 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 cardiaca (QTc) con electrocardiogramas (ECG) sincronizados que evaluaron el cambio desde el periodo inicial y los datos farmacocinéticos correspondientes en 77 pacientes con cáncer de mama. Palbociclib no prolongó el QTc a ningún alcance clínicamente relevante con la dosis recomendada de 125 mg al día (Programa 3/1).

Propiedades farmacodinámicas

Palbociclib es una molécula pequeña tomada oralmente y es un inhibidor altamente selectivo, reversible, de las cinasas dependientes de la ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y CDK4/6 están situadas corriente abajo de múltiples vías de señalización que llevan a la proliferación celular. A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib redujo la proliferación celular bloqueando el avance de la célula desde la fase G1 a la S del ciclo celular. Las pruebas de palbociclib en un panel de linajes de células de cáncer de mama molecularmente perfiladas revelaron una alta eficacia contra cánceres de mama luminales, en particular cánceres de mama con receptores de estrógenos (ER) positivos. El análisis mecanístico reveló que la combinación de palbociclib con agentes antiestrógeno 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 de mama ER-positivos tratados con palbociclib y agentes antiestrógeno 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 de mama 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 corriente abajo 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 de mama 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 de mama *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: Estudio aleatorizado de Fase 1/2 de Ibrance-21® en combinación con letrozol (PALOMA-1)

La eficacia de palbociclib se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de palbociclib más letrozol contra letrozol solo llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama 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 de mama 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 por sus siglas en inglés) valorada por el investigador y evaluada de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos 1.0 (RECIST, por sus siglas en inglés), versión 1.0.

La PFS mediana (mPFS) para pacientes en el grupo de palbociclib más letrozol fue de 20.2 meses (intervalo de confianza del 95% [IC]: 13.8, 27.5) y 10.2 meses (IC del 95%: 5.7, 12.6) para pacientes en el grupo de letrozol solo. La proporción de riesgo (HR) observada fue de 0.488 (IC del 95%: 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: Estudio Fase 3 aleatorizado de Ibrance-21® en combinación con letrozol (PALOMA-2)

En un estudio multicéntrico, con grupos en paralelo, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado e internacional llevado a cabo en mujeres con cáncer de mama 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 aleatorizó, 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, 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 por el tipo de tratamientos antineoplásicos (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 habían recibido quimioterapia y 56.3% habían recibido tratamiento antihormonal en el entorno (neo)adyuvante antes de recibir el diagnóstico de cáncer de mama 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, por sus siglas en inglés), la duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés), la respuesta de beneficio clínico (CBR, por sus siglas en inglés), la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés), la seguridad, los puntajes EQ-5D y la calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) 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 objetivo primario de mejorar la PFS. El 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 objetivos 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 1 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.

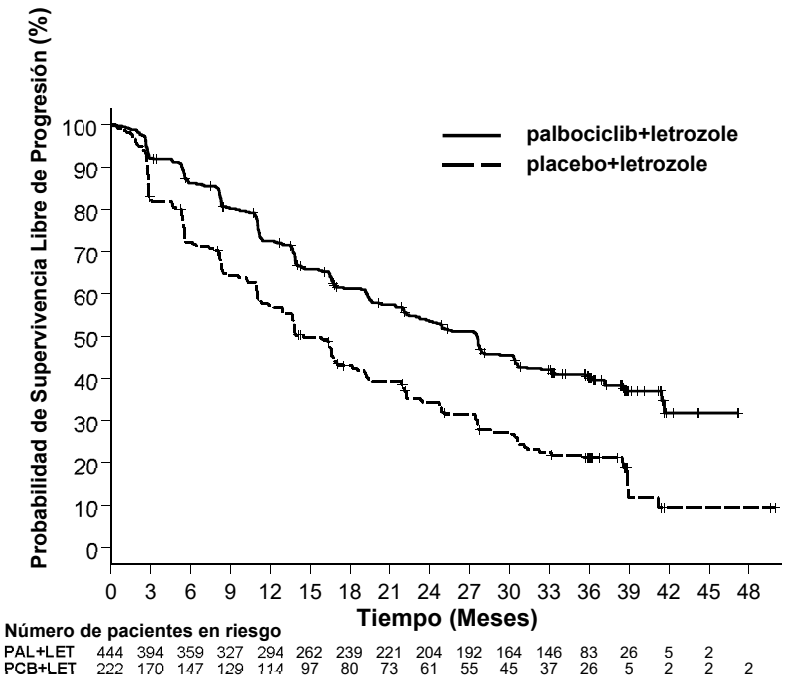
Tabla 1. PALOMA-2 (Población con Intención de Tratar) – Resultados de eficacia basados en fechas de corte primario y actualizado

	Análisis primario (corte el 26 de febrero de 2016)		**Análisis actualizado (corte el 31 de mayo de 2017)**	
	Ibrance-21® más Letrozol (N = 444)	**Placebo más Letrozol (N = 222)**	**Ibrance-21® 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 del 95%)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
Proporción de riesgo [(IC del 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 del 95%)] y valor p	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
Proporción 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* de la enfermedad medible [% (IC del 95%)]	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)	62.4 (57.0, 67.6)	49.7 (42.0, 57.4)
DOR* [meses (IC del 95%)]	20.1 (19.3, 28.0)	16.7 (13.8, 22.5)	25.3 (22.1, 34.5)	16.8 (14.2, 25.3)
CBR*[% (IC del 95%)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)	85.6 (82.0, 88.7)	71.2 (64.7, 77.0)

N = cantidad de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; OR = respuesta objetiva; CBR = respuesta de beneficio clínico; DOR = duración de la respuesta; PFS = Supervivencia libre de progresión.
Los resultados de los criterios de valoración secundarios se basan en respuestas confirmadas y no confirmadas de acuerdo con RECIST 1.1.

Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS basadas en el análisis actualizado con fecha de corte del 31 de mayo del 2017 se muestran en la figura 1.

Figura 1.- Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar) – Estudio PALOMA-2 (31 May 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 antineoplásica. Del mismo modo, también se evaluó el tiempo de inicio de la quimioterapia subsecuente. Los resultados de estos análisis se muestran en la tabla 2.

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

	Ibrance-21® más letrozol (N=444)	**Placebo más letrozol (N=222)**
Mediana del tiempo (IC del 95%) de la primera terapia subsecuente	28.0 (23.6, 29.6)	17.7 (14.3, 21.5)
Mediana del tiempo (IC del 95%) de la segunda terapia subsecuente	38.8 (34.4, NE)	28.8 (25.7, 33.5)
Mediana del tiempo (IC del 95%) 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 antineoplásica 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 antineoplásica 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, por sus siglas en inglés) en la Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-Mama (FACT-B, por sus siglas en inglés), 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 estadísticamente significativa 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).

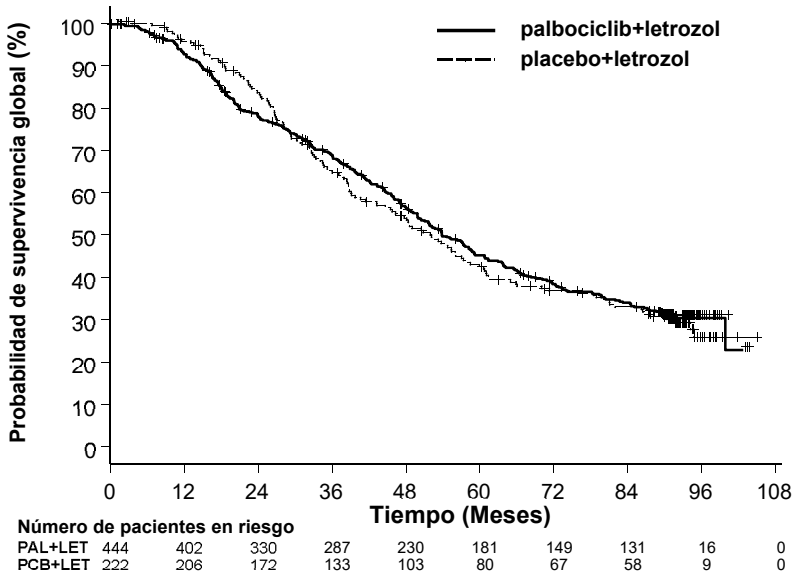
Los resultados del análisis final de OS del estudio PALOMA-2 se presentan en la tabla 3. Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 90 meses, los resultados finales de OS no fueron estadísticamente significativos. El gráfico de Kaplan-Meier de OS se muestra en figura 2.

Tabla 3. PALOMA-2 (población con intención de tratar): resultados de supervivencia global final

Supervivencia global final (OS) (fecha de corte del 15 de Noviembre de 2021)		
	Ibrance-21® más letrozol (N = 444)	**Placebo más letrozol (N = 222)**
Número de eventos OS (%)	287 (64.6)	148 (66.7)
Número de sujetos restantes en seguimiento (%)	116 (26.1)	48 (21.6)
Mediana de OS (meses, IC del 95%)	53.8 (49.8, 59.2)	49.8 (42.3, 56.4)
Proporción de riesgo (IC del 95%) y valor p†	0.921 (0.755, 1.124), p=0.2087†*	

IC=intervalo de confianza.
* No es estadísticamente significativo.
† Valor p unilateral de la prueba de rangos logarítmicos estratificados por sitio de la enfermedad (visceral contra no visceral) por aleatorización.

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



Estudio 3: Estudio aleatorizado de Fase 3 de Ibrance-21® en combinación con fulvestrant (PALOMA-3)

Se evaluó la eficacia de palbociclib 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 de mama con RH positivo y HER2 negativo avanzado, sin importar su estado menopáusico, cuya enfermedad progresó después de un tratamiento endocrino previo.

Se aleatorizó, 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 palbociclib 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 eran de raza blanca, tenían <65 años, tenían sensibilidad documentada a un tratamiento hormonal previo y eran posmenopáusicas. 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 presentaban un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, presentaban metástasis visceral y habían 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

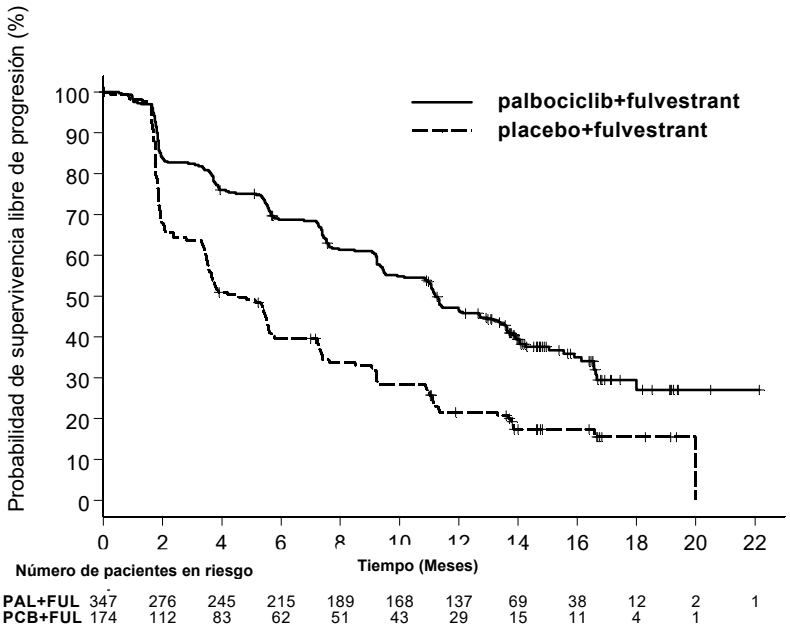
global, y el dolor se midieron con el cuestionario sobre calidad de vida (QLQ-C30, por sus siglas en inglés) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) y con el cuestionario Módulo de Cáncer de Mama (BR23).

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 (α=0.00135), lo que demuestra una prolongación estadísticamente significativa de la PFS y un efecto clínicamente significativo del tratamiento.

La HR estimada a partir del análisis estratificado fue de 0.422 (IC del 95%: 0.318, 0.560; p unilateral <0.000001) a favor de palbociclib más fulvestrant.

La mPFS fue de 9.2 meses (IC del 95%: 7.5, NE) en el grupo de palbociclib más fulvestrant y de 3.8 meses (IC del 95%: 3.5, 5.5) en el grupo de placebo más fulvestrant.

Figura 3. Gráfico de 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 4. Resultados de Eficacia – Estudio 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)

	Análisis Final (Corte en 5 dic 2014)		Análisis Actualizado (Corte en 23 oct 2015)	
	Ibrance-21® más Fulvestrant (N = 347)	Placebo más Fulvestrant (N = 174)	Ibrance-21® 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 o Comité Revisor Central Independiente y Ciego 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 QLQ-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 estadísticamente significativa que favorece al grupo de palbociclib más fulvestrant en comparación con el grupo de placebo más fulvestrant (-0.9 [IC del 95%: -2.5, 0.7] contra -4.0 [IC del 95%: -6.3, -1.7] respectivamente; valor p bilateral=0.0313). Además, una comparación del funcionamiento emocional también demostró una diferencia estadísticamente significativa 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, 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 aparición 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 aleatorizados). 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 recibieron tratamiento sistémico posterior a la progresión en general en comparación con los pacientes en el grupo de palbociclib más fulvestrant (80.5% contra 71.8%) respectivamente. Además, en el grupo de placebo más fulvestrant, el 15.5% de los pacientes aleatorizados 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 presentan en la tabla 5. Las gráficas de Kaplan-Meier relevantes se muestran en las figuras 3 y 4.

Tabla 5. Resultados de Eficacia – Estudio 3 (Evaluación del investigador, Población con intención de tratar)

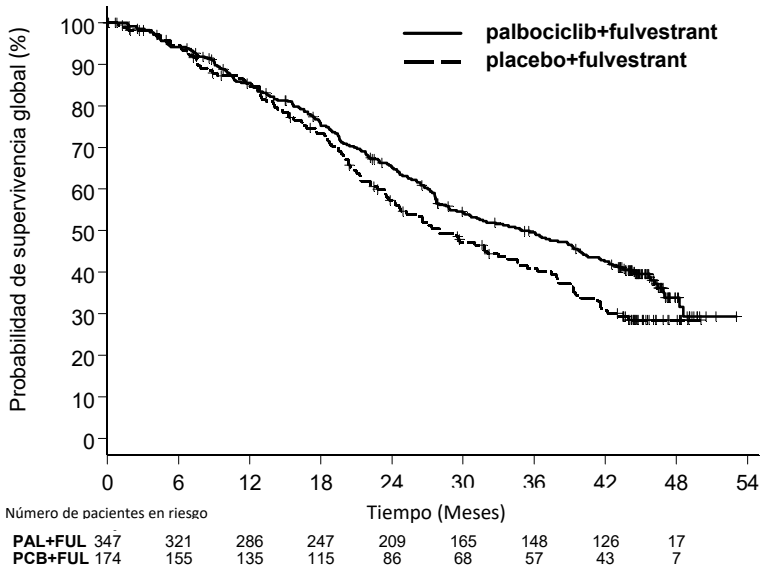
Supervivencia global final (OS) (corte el 13 de abril de 2018)		
	Ibrance-21® más Fulvestrant (N=347)	**Placebo más Fulvestrant (N=174)**
Número de eventos (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Mediana (meses [IC del 95%])	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Proporción de riesgo (IC del 95%) y valor de p†	0.814 (0.644, 1.029) P=0.0429†*	

IC = Intervalo de confianza.

*No es estadísticamente significativo.

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

Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (población con intención de tratar) – PALOMA 3



FUL = fulvestrant; PAL = palbociclib; PCB = placebo

Un efecto positivo del tratamiento de palbociclib más fulvestrant contra 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 aleatorización se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Supervivencia global en los subgrupos de pacientes definidos por factores de estratificación

	PAL + FUL	PCB + FUL	HR (IC del 95%)	Valor p*
ITT Subgrupo	**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				
Sí	150/274	84/136	0.72 (0.55, 0.94)	p=0.008
No	51/73	25/38	1.14 (0.70, 1.84)	p=0.297
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; HR = proporción de riesgo; ITT = intención de tratar; NE = número de eventos; N = Número de pacientes; PAL = palbociclib; PCB = placebo.
*Valor p unilateral. No se hicieron ajustes de multiplicidad para los análisis de subgrupos.

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

Cáncer de mama en hombres

La duración del tratamiento basada en los datos de prescripción en 47 pacientes masculinos y las revisiones de las historias clínicas en 12 pacientes tratados con Ibrance-21® respaldan el beneficio de Ibrance-21® en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant para el tratamiento de pacientes masculinos con cáncer de mama avanzado RH positivo y HER2 negativo.

La información de los reportes posteriores a la comercialización indica que el perfil de seguridad de Ibrance-21® en hombres es consistente con el observado en mujeres.

6. CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al palbociclib, o a cualquier otro ingrediente del producto.
No se use en el embarazo y la lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

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

Neutropenia

Se han observado disminuciones en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con Ibrance-21®. En los pacientes que recibieron Ibrance-21® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), se informaron disminuciones de Grado 3 o 4 en los recuentos de neutrófilos en un 56.1% y un 10.6% de los pacientes, respectivamente.

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

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

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

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la disminución de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollen neutropenia de Grado 3 o 4 (ver sección Dosis y Vía de Administración, tabla 9).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Se puede producir EPI y/o neumonitis severas, potencialmente mortales o fatales en pacientes tratados con inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK4/6, por sus siglas en inglés), incluido Ibrance-21®, cuando se administran en combinación con terapia endocrina.

Entre los ensayos clínicos, un 1.4% de los pacientes tratados con Ibrance-21® presentó EPI/neumonitis de cualquier grado, un 0.1% presentó EPI/neumonitis Grado 3, y no se informaron casos de Grado 4 ni fatales. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el entorno postcomercialización (ver sección Reacciones secundarias y adversas), y se han informado casos de mortalidad.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de síntomas pulmonares que indiquen EPI/neumonitis (p. ej., hipoxia, tos, disnea). En los pacientes con nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de estos y con sospecha de desarrollo de EPI/neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Ibrance-21® y realizar una evaluación del paciente. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Ibrance-21® en los pacientes con EPI o neumonitis severas (ver sección Dosis y vía de administración).

Infecciones

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

Se han informado infecciones de cualquier grado en una tasa más alta de pacientes tratados con Ibrance-21® más letrozol o fulvestrant (54.7%) en comparación con los pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (36.9%). Se presentaron infecciones de Grado 3 y 4 en un 4.4% y un 0.7%, respectivamente, en los pacientes tratados con Ibrance-21® en cualquiera de las combinaciones en comparación con pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (2.5% y 0%, respectivamente).

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

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

Efectos sobre capacidad para conducir automóviles y usar maquinaria

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

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

Mujeres en edad fértil/embarazadas

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

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

Lactancia

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

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

El perfil de seguridad global de Ibrance-21® se basa en los datos combinados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con un tratamiento endocrino (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo avanzado o metastásico.

En la tabla 7 se presentan las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos combinados de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés), ordenadas en forma decreciente según su seriedad médica.

Tabla 7. 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 del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de lagrimeo Ojos secos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/Neumonitis[*, i] Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis[g] Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar* Eritema multiforme* Erupción[h] Alopecia Piel reseca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Pirexia
Pruebas complementarias	Aumento de la ALT Aumento de la AST Aumento de la creatinina en sangre*

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa, EPI = enfermedad pulmonar intersticial.
* Reacción Adversa al Medicamento identificada postcomercialización.
[a] Los términos preferidos (TPs) se presentan de acuerdo con MedDRA 25.1.
[b] INFECCIONES incluye cualquier TPs informado que sea parte de las Infecciones e Infestaciones de la Clasificación por Órganos y Sistemas.
[c] NEUTROPENIA incluye los siguientes TPs: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.
[d] LEUCOPENIA incluye los siguientes TPs: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.
[e] ANEMIA incluye los siguientes TPs: Anemia, Disminución de hemoglobina, Disminución de hematocritos.
[f] TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TPs: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.
[g] ESTOMATITIS incluye los siguientes TPs: Úlcera aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor bucal, Malestar orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.
[h] ERUPCIÓN incluye los siguientes TPs: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción tóxica de la piel.
[i] EPI/NEUMONITIS incluye cualquier TPs informado, y que es parte de la Consulta Estandarizada del MedDRA de Enfermedad Pulmonar Intersticial (limitada).

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

Las reducciones de las dosis debido a cualquier reacción adversa se presentaron en un 34.4% de los pacientes que recibieron Ibrance-21® en cualquier combinación en los estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente relacionada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en un 4.1% de los pacientes que recibieron Ibrance-21® en cualquier combinación en los estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

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

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

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

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

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de inhibidores del CYP3A

Datos de un estudio de interacción medicamentosa (DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® incrementa la exposición total del área bajo la curva de palbociclib de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito (ABC_{inf}) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) observada en aproximadamente 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® administrada sola. El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A incluyendo, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe evitarse.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de inductores del CYP3A

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

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

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

Efecto de agentes reductores de ácido

Cápsulas de Ibrance-21®

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

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

Los datos de otro estudio DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de una cápsula de 125 mg Ibrance-21® con dosis múltiples del IBP rabeprazol bajo condiciones de ayuno disminuyó el ABC_{inf} y C_{max} de palbociclib en un 62% y 80%, respectivamente, cuando se le comparó con una cápsula única de Ibrance-21® administrada sola.

Por lo tanto, la cápsula de Ibrance-21® debe tomarse con alimentos (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos de Ibrance-21® sobre otros fármacos

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

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

Letrozol: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción medicamentosa entre palbociclib y letrozol cuando los 2 medicamentos se administraban concomitantemente.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción medicamentosa clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant, cuando los 2 medicamentos se administraban concomitantemente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción medicamentosa clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 medicamentos se administraban concomitantemente.

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

Estudios *in vitro* con transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indicaron que palbociclib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármaco P-glicoproteína (P-gp, sistemáticamente), proteína de resistencia a cáncer de mama (BCRP, sistemáticamente), transportador del anión orgánico (OAT)1, OAT3, transportador del catión orgánico (OCT)2, polipéptido transportador del anión orgánico (OATP)1B1, OATP1B3, y bomba de exportación de sales biliares (BSEP por sus siglas en inglés) a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir a OCT1 en concentraciones clínicamente relevantes, así como el potencial de inhibir a P-gp o BCRP en el tracto intestinal a la dosis clínica propuesta. Con base en los datos *in vitro*, es improbable que los transportes mediados por P-gp y BCRP afecten la magnitud de la absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

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

Monitorear biometría hemática completa antes de iniciar la terapia con Ibrance-21® y al inicio de cada ciclo, también en el Día 15 de los dos primeros ciclos, y como esté clínicamente indicado.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y FERTILIDAD:

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

Carcinogenicidad

Se evaluó la carcinogenicidad de palbociclib en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses y en un estudio de ratas de 2 años. 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), en machos y hembras 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 hembra 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 deteriorar 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 hallazgos 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 en ratas. Se observaron pesos corporales reducidos en fetos en una dosis tóxica materna 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 maternas de 20 mg/kg/día en conejos (4 veces la exposición clínica humana, con base en el ABC). No se ha examinado la exposición fetal real y la transferencia a través de la placenta.

Fertilidad

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

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

Cuando se administra concomitantemente con palbociclib, el inhibidor de la aromatasa debe administrarse de acuerdo con la dosis indicada en la información para prescribir aprobada.

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

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

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

Antes del comienzo y durante el tratamiento con la combinación de Ibrance-21® más un inhibidor de aromatasa/fulvestrant las mujeres pre/perimenopáusicas también deben tratarse con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH por sus siglas en inglés) según la práctica clínica local.

Para los hombres tratados con la combinación de Ibrance-21® más inhibidores de la aromatasa, considere el tratamiento con un agonista de la LHRH de acuerdo con los estándares actuales de práctica clínica.

Modificaciones de dosis

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

El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones transitorias de dosis/retrasos de ciclos, y/o reducciones de dosis, o discontinuación permanente según los programas de reducción de dosis proporcionados en las tablas 8, 9 y 10 (ver sección Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas).

Tabla 8. Modificaciones recomendadas a la dosis de Ibrance-21® por eventos adversos

Concentración de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día[a]

[a] Si se requiere reducción adicional de dosis por debajo de 75 mg/día, discontinuar el tratamiento.

Tabla 9. Modificación y Manejo de la dosis de Ibrance-21® –Toxicidades hematológicas[a]

Monitorear los recuentos sanguíneos completos antes de iniciar el tratamiento con Ibrance-21® y al inicio de cada ciclo; también se deben monitorear en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según las indicaciones clínicas. En el caso de los pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 o 2 como máximo durante los primeros 6 ciclos, monitorear los recuentos sanguíneos completos durante los ciclos subsecuentes cada 3 meses, antes de iniciar un ciclo y según las indicaciones clínicas.	
Grado CTCAE	**Modificaciones de dosis**
Grado 1 o 2	No se requiere ningún ajuste de dosis.
Grado 3[a]	**<u>Día 1 del ciclo</u>**: Suspender Ibrance-21®, hasta la recuperación al Grado ≤2, y repetir el monitoreo de los recuentos sanguíneos completos dentro de 1 semana. Cuando se observe una recuperación al Grado ≤2, inicie el siguiente ciclo con la *misma dosis*. **<u>Día 15 de los primeros 2 ciclos</u>:** Si se observa Grado 3 en el Día 15, continuar con la administración de Ibrance-21® con la *dosis actual* para completar el ciclo y repetir los recuentos sanguíneos completos en el Día 22. Si se observa Grado 4 en el Día 22, ver las guías de modificación de la dosis para el Grado 4, a continuación. Considere la reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia recurrente Grado 3 en el Día 1 de los ciclos subsecuentes.
ANC de Grado 3[b] (<1000 a 500/mm^3) + fiebre ≥38.5ºC y/o infección	**<u>En cualquier momento:</u>** Suspender la administración de Ibrance-21® hasta que se observe una recuperación hasta el Grado ≤2. Reanudar en la *siguiente dosis más baja*
Grado 4[a]	**<u>En cualquier momento:</u>** Suspender la administración de Ibrance-21® hasta que se observe una recuperación hasta el Grado ≤2. Reanudar con la *siguiente dosis más baja.*

Clasificación de acuerdo con CTCAE 4.0 (Grado 1: ANC <LLN - 1500/mm^3; Grado 2: ANC 1000 - <1500/mm^3; Grado 3: ANC 500 - <1000/mm^3; Grado 4: ANC <500/mm^3).
ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; LLN = límite más bajo de lo normal.

a) La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas a excepción de la linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).

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

Tabla 10. Modificación y manejo de la dosis de Ibrance-21® – Toxicidades no hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de dosis.
Grado ≥ 3 toxicidad no hematológica (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender en tanto se resuelven los síntomas a: • Grado ≤1; • Grado ≤2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente) Reanudar con la *siguiente dosis más baja*.

Clasificación de acuerdo con CTCAE 4.0
CTCAE = Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

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

Interrumpa permanentemente el tratamiento con Ibrance-21® en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial severa (EPI) o neumonitis (ver sección Precauciones Generales).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada: No es necesario ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh, clases A y B). Con relación a los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la dosis recomendada de Ibrance-21® es de 75 mg una vez al día según el cronograma 3/1 (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] ≥15 mL/min). No existen datos suficientes disponibles sobre pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar alguna recomendación de dosis en esta población de pacientes (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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

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

15. PRESENTACIONES:

Frasco con 21 cápsulas de 75mg, 100 mg y 125 mg e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

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

Vida útil: 48 meses.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.
Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica.
No se use en el embarazo y la lactancia.
No se deje al alcance de los niños.
Consérvese el frasco bien cerrado.
No se use en menores de 18 años.

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
y a la línea Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Titular del Registro Sanitario:
Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Reg. Número: 251M2016 SSA IV

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPP-R)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Ibrance-21®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Palbociclib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma farmacéutica			
Cada cápsula contiene:			
Palbociclib	*75 mg*	*100 mg*	*125 mg*
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Ibrance-21® está indicado en pacientes para el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico RH positivo y HER2 negativo:

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

5. CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al palbociclib, o a cualquier otro ingrediente del producto.
No se use en el embarazo y la lactancia.

6. PRECAUCIONES GENERALES:

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

Neutropenia

Se han observado disminuciones en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con Ibrance-21®. En los pacientes que recibieron Ibrance-21® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), se informaron disminuciones de Grado 3 o 4 en los recuentos de neutrófilos en un 56.1% y un 10.6% de los pacientes, respectivamente.

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

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

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

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la disminución de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollen neutropenia de Grado 3 o 4 (ver sección Dosis y Vía de Administración, tabla 9).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Se puede producir EPI y/o neumonitis severas, potencialmente mortales o fatales en pacientes tratados con inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK4/6, por sus siglas en inglés), incluido Ibrance-21®, cuando se administran en combinación con terapia endocrina.

Entre los ensayos clínicos, un 1.4% de los pacientes tratados con Ibrance-21® presentó EPI/neumonitis de cualquier grado, un 0.1% presentó EPI/neumonitis Grado 3, y no se informaron casos de Grado 4 ni fatales. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el entorno postcomercialización (ver sección Reacciones secundarias y adversas), y se han informado casos de mortalidad.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de síntomas pulmonares que indiquen EPI/neumonitis (p. ej., hipoxia, tos, disnea). En los pacientes con nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de estos y con sospecha de desarrollo de EPI/neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Ibrance-21® y realizar una evaluación del paciente. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Ibrance-21® en los pacientes con EPI o neumonitis severas (ver sección Dosis y vía de administración).

Infecciones

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

Se han informado infecciones de cualquier grado en una tasa más alta de pacientes tratados con Ibrance-21® más letrozol o fulvestrant (54.7%) en comparación con los pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (36.9%). Se presentaron infecciones de Grado 3 y 4 en un 4.4% y un 0.7%, respectivamente, en los pacientes tratados con Ibrance-21® en cualquiera de las combinaciones en comparación con pacientes tratados en los grupos comparadores respectivos (2.5% y 0%, respectivamente).

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

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

Efectos sobre capacidad para conducir automóviles y usar maquinaria

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

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

Mujeres en edad fértil/embarazadas

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

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

Lactancia

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

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

El perfil de seguridad global de Ibrance-21® se basa en los datos combinados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con un tratamiento endocrino (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo avanzado o metastásico.

En la tabla 7 se presentan las reacciones adversas al medicamento para palbociclib a partir del conjunto de datos combinados de 3 estudios aleatorizados dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés), ordenadas en forma decreciente según su seriedad médica.

Tabla 7. 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 del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos oculares	Visión borrosa Aumento de lagrimeo Ojos secos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	EPI/Neumonitis[*, i] Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis[g] Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar* Eritema multiforme* Erupción[h] Alopecia Piel reseca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Pirexia
Pruebas complementarias	Aumento de la ALT Aumento de la AST Aumento de la creatinina en sangre*

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa, EPI = enfermedad pulmonar intersticial.
* Reacción Adversa al Medicamento identificada postcomercialización.
[a] Los términos preferidos (TPs) se presentan de acuerdo con MedDRA 25.1.
[b] INFECCIONES incluye cualquier TPs informado que sea parte de las Infecciones e Infestaciones de la Clasificación por Órganos y Sistemas.
[c] NEUTROPENIA incluye los siguientes TPs: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.
[d] LEUCOPENIA incluye los siguientes TPs: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.
[e] ANEMIA incluye los siguientes TPs: Anemia, Disminución de hemoglobina, Disminución de hematocritos.
[f] TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TPs: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

[g] ESTOMATITIS incluye los siguientes TPs: Úlcera aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor bucal, Malestar orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

[h] ERUPCIÓN incluye los siguientes TPs: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción tóxica de la piel.

[i] EPI/NEUMONITIS incluye cualquier TPs informado, y que es parte de la Consulta Estandarizada del MedDRA de Enfermedad Pulmonar Intersticial (limitada).

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

Las reducciones de las dosis debido a cualquier reacción adversa se presentaron en un 34.4% de los pacientes que recibieron Ibrance-21® en cualquier combinación en los estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente relacionada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en un 4.1% de los pacientes que recibieron Ibrance-21® en cualquier combinación en los estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

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

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

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

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

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de inhibidores del CYP3A

Datos de un estudio de interacción medicamentosa (DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® incrementa la exposición total del área bajo la curva de palbociclib de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito (ABC_{inf}) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) observada en aproximadamente 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® administrada sola. El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A incluyendo, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe evitarse.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de inductores del CYP3A

Datos de un estudio DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples de 600 mg de rifampina, un inductor fuerte del CYP3A, con una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® disminuye el ABC_{inf} y C_{max} de palbociclib en un 85% y 70% respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® administrada sola. Los datos de un estudio sobre interacción medicamentosa en sujetos sanos indican que la coadministración de dosis múltiples diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, junto a una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max} de

palbociclib en 32% y 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de Ibrance-21® administrada sola.

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

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

Efecto de agentes reductores de ácido

Cápsulas de Ibrance-21®

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

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

Los datos de otro estudio DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de una cápsula de 125 mg Ibrance-21® con dosis múltiples del IBP rabeprazol bajo condiciones de ayuno disminuyó el ABC_{inf} y C_{max} de palbociclib en un 62% y 80%, respectivamente, cuando se le comparó con una cápsula única de Ibrance-21® administrada sola.

Por lo tanto, la cápsula de Ibrance-21® debe tomarse con alimentos (ver sección Dosis y vía de administración).

Efectos de Ibrance-21® sobre otros fármacos

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

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

Letrozol: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción medicamentosa entre palbociclib y letrozol cuando los 2 medicamentos se administraban concomitantemente.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción medicamentosa clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant, cuando los 2 medicamentos se administraban concomitantemente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción medicamentosa clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 medicamentos se administraban concomitantemente.

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

Estudios *in vitro* con transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indicaron que palbociclib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármaco P-glicoproteína (P-gp, sistemáticamente), proteína de resistencia a cáncer de mama (BCRP, sistemáticamente), transportador del anión orgánico (OAT)1, OAT3, transportador del catión orgánico (OCT)2, polipéptido transportador del anión orgánico (OATP)1B1, OATP1B3, y bomba de exportación de sales biliares (BSEP por sus siglas en inglés) a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir a OCT1 en concentraciones clínicamente relevantes, así como el potencial de inhibir a P-gp o BCRP en el tracto intestinal a la dosis clínica propuesta. Con base en los datos *in vitro*, es improbable que los transportes mediados por P-gp y BCRP afecten la magnitud de la absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y FERTILIDAD:

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

Carcinogenicidad

Se evaluó la carcinogenicidad de palbociclib en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses y en un estudio de ratas de 2 años. 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), en machos y hembras 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 hembra 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 deteriorar 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 hallazgos 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 en ratas. Se observaron pesos corporales reducidos en fetos en una dosis tóxica materna 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 maternas de 20 mg/kg/día en conejos (4 veces la exposición clínica humana, con base en el ABC). No se ha examinado la exposición fetal real y la transferencia a través de la placenta.

Fertilidad

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

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

Cuando se administra concomitantemente con palbociclib, el inhibidor de la aromatasa debe administrarse de acuerdo con la dosis indicada en la información para prescribir aprobada.

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

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

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

Antes del comienzo y durante el tratamiento con la combinación de Ibrance-21® más un inhibidor de aromatasa/fulvestrant las mujeres pre/perimenopáusicas también deben tratarse con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH por sus siglas en inglés) según la práctica clínica local.

Para los hombres tratados con la combinación de Ibrance-21® más inhibidores de la aromatasa, considere el tratamiento con un agonista de la LHRH de acuerdo con los estándares actuales de práctica clínica.

Modificaciones de dosis

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

El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones transitorias de dosis/retrasos de ciclos, y/o reducciones de dosis, o discontinuación permanente según los programas de reducción de dosis proporcionados en las tablas 8, 9 y 10 (ver sección Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas).

Tabla 8. Modificaciones recomendadas a la dosis de Ibrance-21® por eventos adversos

Concentración de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día[a]

[a] Si se requiere reducción adicional de dosis por debajo de 75 mg/día, discontinuar el tratamiento.

Tabla 9. Modificación y Manejo de la dosis de Ibrance-21® –Toxicidades hematológicas[a]

Monitorear los recuentos sanguíneos completos antes de iniciar el tratamiento con Ibrance-21® y al inicio de cada ciclo; también se deben monitorear en el Día 15 de los primeros 2 ciclos, y según las indicaciones clínicas. En el caso de los pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 o 2 como máximo durante los primeros 6 ciclos, monitorear los recuentos sanguíneos completos durante los ciclos subsecuentes cada 3 meses, antes de iniciar un ciclo y según las indicaciones clínicas.	
Grado CTCAE	**Modificaciones de dosis**
Grado 1 o 2	No se requiere ningún ajuste de dosis.
Grado 3[a]	**<u>Día 1 del ciclo</u>**: Suspender Ibrance-21®, hasta la recuperación al Grado ≤2, y repetir el monitoreo de los recuentos sanguíneos completos dentro de 1 semana. Cuando se observe una recuperación al Grado ≤2, inicie el siguiente ciclo con la *misma dosis*. **<u>Día 15 de los primeros 2 ciclos</u>:** Si se observa Grado 3 en el Día 15, continuar con la administración de Ibrance-21® con la *dosis actual* para completar el ciclo y repetir los recuentos sanguíneos completos en el Día 22. Si se observa Grado 4 en el Día 22, ver las guías de modificación de la dosis para el Grado 4, a continuación. Considere la reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia recurrente Grado 3 en el Día 1 de los ciclos subsecuentes.
ANC de Grado 3[b] (<1000 a 500/mm^3) + fiebre ≥38.5ºC y/o infección	**<u>En cualquier momento:</u>** Suspender la administración de Ibrance-21® hasta que se observe una recuperación hasta el Grado ≤2. Reanudar en la *siguiente dosis más baja*
Grado 4[a]	**<u>En cualquier momento:</u>** Suspender la administración de Ibrance-21® hasta que se observe una recuperación hasta el Grado ≤2. Reanudar con la *siguiente dosis más baja.*

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

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

c) La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas a excepción de la linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).

d) ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1500/mm^3; Grado 2: ANC 1000 - <1500/mm^3; Grado 3: ANC 500 <1000/mm^3; Grado 4: ANC <500/mm^3.

Tabla 10. Modificación y manejo de la dosis de Ibrance-21® – Toxicidades no hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de dosis.
Grado ≥ 3 toxicidad no hematológica (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender en tanto se resuelven los síntomas a: • Grado ≤1; • Grado ≤2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente) Reanudar con la *siguiente dosis más baja*.

Clasificación de acuerdo con CTCAE 4.0
CTCAE = Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

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

Interrumpa permanentemente el tratamiento con Ibrance-21® en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial severa (EPI) o neumonitis (ver sección Precauciones Generales).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada: No es necesario ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh, clases A y B). Con relación a los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la dosis recomendada de Ibrance-21® es de 75 mg una vez al día según el cronograma 3/1 (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] ≥15 mL/min). No existen datos suficientes disponibles sobre pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar alguna recomendación de dosis en esta población de pacientes (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

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

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

13. PRESENTACIONES:

Frasco con 21 cápsulas de 75mg, 100 mg y 125 mg e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.
Léase instructivo anexo.
Su venta requiere receta médica.
No se use en el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.
Consérvese el frasco bien cerrado.
No se use en menores de 18 años.

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
y a la línea Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Titular del Registro Sanitario:
Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Reg. Número: 251M2016 SSA IV