

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**IBRANCE CAPSULAS 75 MG**  
**IBRANCE CAPSULAS 100 MG**  
**IBRANCE CAPSULAS 125 MG**  
**(PALBOCICLIB)**

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

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

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA<sup>1,2</sup>**

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas duras de gelatina de 75 mg, 100 mg y 125 mg.<sup>4</sup>

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1. Indicaciones terapéuticas**

IBRANCE está indicado en combinación con letrozol para tratar a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (ER) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo como tratamiento inicial endocrino para su enfermedad metastásica.

**4.2. Posología y método de administración**

La dosis recomendada de IBRANCE es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Cronograma 3/1) para completar un ciclo de 28 días<sup>5</sup> en combinación con letrozol de 2,5 mg una vez al día, administrado continuamente durante el ciclo de 28 días.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

IBRANCE debe ser ingerido con alimentos.<sup>6</sup> Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de IBRANCE deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

**Modificaciones de la dosis**

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

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

**Tabla 1. Modificaciones de las Dosis Recomendadas para IBRANCE en caso de Eventos Adversos<sup>7</sup>**

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

\* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

**Tabla 2. Manejo y Modificación de la Dosis de IBRANCE<sup>a</sup> – Toxicidades Hematológicas**

<b>Grado de CTCAE</b>	<b>Modificaciones de la Dosis</b>
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 <sup>b</sup>	No se requiere ajuste de la dosis. Considere repetir el monitoreo de hemograma completo una semana después. No inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado $\leq 2$ .
ANC Grado 3 ( $<1000$ a $500/\text{mm}^3$ ) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	Suspenda IBRANCE y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado $\leq 2$ ( $\geq 1000/\text{mm}^3$ ). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 <sup>b</sup>	Suspenda IBRANCE y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado $\leq 2$ . Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según Versión 4.0 de CTCAE.

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

<sup>a</sup> Monitoree el hemograma antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE y al comenzar cada uno de los ciclos, así como también en el día 14 de los primeros dos ciclos y según la indicación clínica.

<sup>b</sup> Excepto la linfocitopenia (a menos que se relacione con eventos clínicos; por ejemplo, infecciones oportunistas).

**Tabla 3. Manejo y Modificación de la Dosis de IBRANCE: Toxicidades No Hematológicas**

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

Calificación según la Versión 4.0 de CTCAE.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente (vea la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

#### Poblaciones Especiales

*Población de ancianos:* No se requieren ajustes de dosis en pacientes de  $\geq 65$  años (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).<sup>8,9</sup>

*Población Pediátrica:* No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IBRANCE en niños o adolescentes de  $\leq 18$  años.

*Deterioro hepático:* No se requieren ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total  $\leq 1 \times$  límite superior normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST]  $> 1 \times$  LSN o bilirrubina total de  $> 1,0-1,5 \times$  LSN y cualquier AST). No se han realizado estudios de IBRANCE en pacientes con deterioro hepático severo ni moderado (bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN y cualquier AST) (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).<sup>11,12</sup>

*Deterioro renal:* No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (eliminación de creatinina [CrCl]  $\geq 30$  mL/min). No se han realizado estudios en IBRANCE en pacientes con deterioro renal severo (CrCl  $< 30$  mL/min) ni que requieran hemodiálisis (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).<sup>13,14</sup>

#### 4.3. Contraindicaciones

Ninguna.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

##### Neutropenia

Se ha observado una disminución del recuento de neutrófilos en los ensayos clínicos con IBRANCE. Se informaron disminuciones en los recuentos de neutrófilos de Grado 3 (56,6%) o 4 (4,8%) en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol en el ensayo clínico aleatorizado (Estudio 1).<sup>18</sup>

El tiempo mediano al primer episodio de neutropenia de cualquier grado según los datos de laboratorio fue de 15 días (13-117 días).<sup>17,18</sup> La duración mediana de neutropenia de Grado  $\geq 3$  fue de 7 días.<sup>19</sup>

Se han informado eventos de neutropenia febril en el programa clínico de IBRANCE, aunque no se han observado casos de neutropenia febril en el Estudio 1.<sup>137,138</sup>

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

Monitoree el hemograma antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE y al comenzar cada uno de los ciclos, así como en el Día 14 de los primeros dos ciclos y según la indicación clínica.

Se recomienda la interrupción, la reducción o el retraso de la dosis en los ciclos de tratamiento inicial en los pacientes que desarrollan neutropenia de Grado 3 o 4 (consulte la Sección 4.1, Tabla 2).

#### **Infecciones**

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

Se han informado infecciones en una tasa más elevada de pacientes tratados con IBRANCE más letrozol, en comparación con pacientes tratados con letrozol solo, en el Estudio 1. Las infecciones de Grado 3 o 4 se dieron en el 5% de los pacientes tratados con IBRANCE más letrozol, mientras que ningún paciente bajo letrozol solo presentó infección alguna de Grado 3 o 4. Controle a los pacientes a fin de detectar signos y síntomas de infección, y trátelos según sea médicamente adecuado (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas).<sup>20,21,22,23,24,25,26,27,28,29</sup>

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

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

Palbociclib se metaboliza principalmente mediante CYP3A y la enzima SULT2A1 de sulfotransferasa (SULT). *In vivo*, el palbociclib es un inhibidor temporal de CYP3A.<sup>33,125</sup>

*Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib*

#### Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio de interacciones medicamentosas (DDI) en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de 200 mg de itraconazol con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE aumentó la exposición total a palbociclib (área bajo la curva, AUC<sub>inf</sub>) y la exposición máxima (C<sub>máx</sub>) aproximadamente en un 87% y un 34%, respectivamente, en relación con una sola dosis de palbociclib de 125 mg administrado solo.<sup>126,127</sup> Debe evitarse la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, entre ellos: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol,

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil, voriconazol, y toronja o jugo de toronja.<sup>30</sup>

*Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib*

#### Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina 600 mg con una dosis única de palbociclib 125 mg disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  del palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125 mg administrado solo.<sup>31</sup>

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, entre otros: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan.<sup>30</sup>

#### *Efecto de los agentes que reducen el ácido*

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos alimentados disminuyó la  $C_{máx}$  de palbociclib 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el  $AUC_{inf}$  (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.<sup>121</sup>

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.<sup>97,122,123</sup>

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  de palbociclib 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.<sup>128</sup>

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

#### *Efecto de IBRANCE en otros medicamentos*

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos.<sup>33</sup> En un estudio de interacciones medicamentosas en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.<sup>33</sup>

*In vitro*, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.<sup>30</sup>

#### *Interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol*

Los datos de la parte de evaluación de interacciones medicamentosas de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no había interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.<sup>38,39,129</sup>

#### *Efecto de tamoxifeno en la exposición a palbociclib*

Los datos de un estudio de interacciones medicamentosas en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.<sup>41</sup>

#### *Estudios in vitro con transportadores*

Las evaluaciones *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de la glucoproteína P (P-gp) transportadoras del medicamento, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. Según los datos *in vitro*, es improbable que el transporte mediado por P-gp y BCRP influya en el alcance de la absorción oral de palbociclib en dosis terapéuticas.<sup>30</sup>

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Fertilidad

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral ni el apareamiento en ratas hembra.<sup>42</sup> No obstante, no se han obtenido datos clínicos respecto de la fertilidad en mujeres. Según los hallazgos de seguridad no clínicos, es posible que la fertilidad en el hombre se encuentre comprometida por el tratamiento con IBRANCE (consulte la Sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica). Los hombres deberían considerar la preservación de su esperma antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE.

##### Mujeres en edad fértil/embarazadas

No existen estudios adecuados y bien controlados con IBRANCE en mujeres embarazadas. En función de los hallazgos realizados en animales y el mecanismo de acción, palbociclib puede dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, palbociclib resultó teratogénico y fetotóxico en dosis tóxicas para la madre.<sup>43</sup>

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

A las mujeres en edad fértil se les debe indicar que eviten quedar embarazadas durante el tiempo que reciben palbociclib. Cuando tomen este medicamento, las mujeres en edad fértil o los hombres que reciben este medicamento y tienen parejas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante 90 días como mínimo luego de haberlo finalizado.

##### Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de IBRANCE sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el niño alimentado con leche materna. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche humana.<sup>44</sup> Las pacientes que reciben palbociclib no deben amamantar.

#### 4.7. Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios con IBRANCE sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, los pacientes que presenten fatiga mientras toman IBRANCE deben tener precaución a la hora de conducir u operar maquinaria.<sup>45</sup>



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

#### 4.8. Reacciones adversas

En el Estudio 1, se evaluó la seguridad de palbociclib. Un total de 165 pacientes con cáncer de mama avanzado con HER2 negativo y ER positivo fueron aleatorizadas 1:1 para recibir la combinación de palbociclib más letrozol o letrozol solo. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de las 83 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de la combinación y de las 77 pacientes que recibieron al menos 1 dosis de letrozol solo en la parte de la Fase 2 del Estudio 1.<sup>46,47</sup>

La duración mediana del tratamiento para palbociclib fue de 13,8 meses, mientras que la duración mediana del tratamiento para letrozol en el grupo de letrozol solo fue de 7,6 meses.<sup>48,49,50,51</sup>

Se produjeron reducciones de dosis a causa de una reacción adversa (según la lista de la Tabla 4) de cualquier grado en el 36% de los pacientes que recibieron palbociclib más letrozol.<sup>52,53</sup> No se permitió una reducción de dosis para letrozol en el Estudio 1.

La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en 7 de 83 (8%) pacientes que recibieron palbociclib más letrozol y en 2 de 77 (2,6%) pacientes que recibieron letrozol solo.<sup>54,55</sup>

Las reacciones adversas al medicamento más comunes de cualquier grado informadas en los pacientes del grupo de palbociclib más letrozol fueron neutropenia, leucopenia, fatiga, anemia, infección de las vías respiratorias superiores\*, náuseas, estomatitis\*, alopecia, diarrea, trombocitopenia, disminución del apetito, vómitos, astenia, neuropatía periférica\* y epistaxis<sup>56,57</sup> (\*términos agrupados definidos en la Tabla 4).

La reacción adversa grave al medicamento más frecuentemente informada en los pacientes que recibían palbociclib más letrozol fue diarrea (2,4%).<sup>58,59</sup>

En general, se informó neutropenia de cualquier grado en 62 (74,7%) pacientes en el grupo de combinación; se informó neutropenia de Grado 3 en 40 (48,2%) pacientes y se informó neutropenia de Grado 4 en 5 (6,0%) pacientes (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones de uso).<sup>16,60</sup>

Las reacciones adversas al medicamento informadas en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol en el Estudio 1 se detallan en la Tabla 4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

Las reacciones adversas (RAM) se detallan por clasificación de órganos y sistemas, y grados de severidad en las tablas de frecuencia de RAM y de categorías a continuación:

**Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento Informadas para Todos los Pacientes que Recibieron Palbociclib más Letrozol en el Estudio 1 (N=83) – Frecuencias y Grados de Severidad Añadidos<sup>57</sup>**

Clasificación de órganos y sistemas Frecuencia Término Preferido	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e Infestaciones			
Muy Comunes			
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	26 (31,3)	1 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático			
Muy frecuentes			
Neutropenia*	62 (74,7)	40 (48,2)	5 (6,0)
Leucopenia	36 (43,4)	16 (19,3)	0 (0,0)
Anemia	29 (34,9)	4 (4,8)	1 (1,2)
Trombocitopenia	14 (16,9)	2 (2,4)	0 (0,0)
Trastornos de Metabolismo y Nutrición			
Muy Frecuentes			
Disminución del apetito	13 (15,7)	1 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso			
Muy Frecuentes			
Neuropatía periférica <sup>b</sup>	11 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Comunes			
Disgeusia	6 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos			
Muy Frecuentes			
Epistaxis	9 (10,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos Gastrointestinales			
Muy Frecuentes			
Estomatitis <sup>c</sup>	21 (25,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Náuseas	21 (25,3)	2 (2,4)	0 (0,0)
Diarrea	17 (20,5)	3 (3,6)	0 (0,0)
Vómitos	12 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos			
Muy Frecuentes			
Alopecia	18 (21,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Muy Comunes			
Fatiga	34 (41,0)	2 (2,4)	2 (2,4)
Astenia	11 (13,3)	2 (2,4)	0 (0,0)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

Clasificación de órganos y sistemas	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Frecuencia	Grados	Grado 3	Grado 4
Término Preferido	n (%)	n (%)	n (%)
Comunes			
Pirexia	7 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Grados determinados por los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del National Cancer Institute, versión 3.0

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ).

<sup>a</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye los siguientes términos preferidos (PT): Gripe, enfermedad similar a la gripe, laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores.

<sup>b</sup> La neuropatía periférica incluye los siguientes PT: Neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica.

<sup>c</sup> La estomatitis incluye los siguientes PT: Estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor oral, malestar bucofaríngeo, dolor bucofaríngeo, estomatitis.

\* No se ha informado neutropenia febril en el Estudio A5481003; no obstante, en los estudios de monoterapia en pacientes con indicaciones para cáncer de mama o de otro tipo, se ha informado rara vez la presencia de neutropenia febril y se la considera una reacción adversa al medicamento de palbociclib.

**Tabla 5.** Reacciones Adversas al Medicamento Informadas para Todos los Pacientes que Recibieron Palbociclib más Letrozol solo en el Estudio 1 – Frecuencias y Grados de Severidad y Datos del Grupo de Comparación Añadidos<sup>56,57</sup>

Clasificación por órganos y sistemas	Palbociclib + Letrozol (N=83)			Letrozol Solo (N=77)		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Término Preferido	%	%	%	%	%	%
Infecciones e Infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	31,3	1,2	0	18,2	0	0
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático						
Neutropenia*	74,7	48,2	6,0	5,2	1,3	0
Leucopenia	43,4	19,3	0	2,6	0	0
Anemia	34,9	4,8	1,2	6,5	1,3	0
Trombocitopenia	16,9	2,4	0	1,3	0	0
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición						
Disminución del apetito	15,7	1,2	0	6,5	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica <sup>b</sup>	13,3	0	0	5,2	0	0
Disgeusia	7,2	0	0	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Epistaxis	10,8	0	0	1,3	0	0

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

Clasificación por órganos y sistemas	Palbociclib + Letrozol (N=83)			Letrozol Solo (N=77)		
	Todos los			Todos los		
	Grados	Grado 3	Grado 4	Grados	Grado 3	Grado 4
Término Preferido	%	%	%	%	%	%
Trastornos Gastrointestinales						
Estomatitis <sup>c</sup>	25,3	0	0	6,5	1,3	0
Náuseas	25,3	2,4	0	13,0	1,3	0
Diarrea	20,5	3,6	0	10,4	0	0
Vómitos	14,5	0	0	3,9	1,3	0
Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos						
Alopecia	21,7 <sup>d</sup>	N/A	N/A	2,6 <sup>e</sup>	N/A	N/A
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	41,0	2,4	2,4	23,4	1,3	0
Astenia	13,3	2,4	0	3,9	0	0
Pirexia	8,4	0	0	2,6	0	0

Grados determinados por los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del National Cancer Institute, versión 3.0

<sup>a</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye los siguientes términos preferidos (PT): Gripe, enfermedad similar a la gripe, laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores.

<sup>b</sup> La neuropatía periférica incluye los siguientes PT: Neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica.

<sup>c</sup> La estomatitis incluye los siguientes PT: Estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor oral, malestar bucofaringeo, dolor bucofaringeo, estomatitis.

<sup>d</sup> Eventos de Grado 1: 20,5%; eventos de Grado 2: 1,2%.

<sup>e</sup> Eventos de Grado 1: 2,6%.

\* No se ha informado neutropenia febril en el Estudio A5481003; no obstante, en los estudios de monoterapia en pacientes con indicaciones para cáncer de mama o de otro tipo, se ha informado rara vez la presencia de neutropenia febril y se la considera una reacción adversa al medicamento de palbociclib.

#### 4.9. Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Palbociclib se administra por vía oral y es un inhibidor altamente selectivo y reversible de moléculas pequeñas de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6.<sup>63</sup> Las ciclinas D1 y CDK4/6 se encuentran después de varias vías de señalización que generan proliferación celular. A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib redujo la proliferación celular bloqueando la

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

progresión de la célula de G1 a la fase S del ciclo celular.<sup>64</sup> La prueba de palbociclib en un panel de líneas de células cancerígenas de mama con perfil molecular reveló una elevada eficacia contra los tipos de cáncer de mama luminal, en particular, los tipos de cáncer de mama con ER positivo. Los análisis mecanísticos revelaron que la combinación de palbociclib con agentes antiestrogénicos mejoraron la reactivación del retinoblastoma (Rb) mediante la inhibición de la fosforilación de Rb, lo que genera una señalización reducida de E2F y la detención del crecimiento.<sup>65</sup> La detención del crecimiento mejorada de las líneas de células del cáncer de mama con ER positivo tratadas con palbociclib y agentes antiestrogénicos se ve acompañada del aumento de envejecimiento celular, lo que deriva en una detención sostenida del ciclo celular luego de la eliminación del medicamento y el aumento del tamaño celular asociado con un fenotipo de envejecimiento. Los estudios *in vivo* que utilizan un modelo xenotrasplante de cáncer de mama con ER positivo derivado de un paciente (HBCx-34) demostraron que la combinación de palbociclib y letrozol también mejoró la inhibición de la fosforilación del Rb, la señalización posterior y el crecimiento del tumor según la dosis. Esto respalda la contribución de una detención del crecimiento que se relaciona con el envejecimiento como mecanismo asociado a la eficacia antitumoral de palbociclib/antagonista de ER combinados en los modelos de cáncer de mama con ER positivo.<sup>65</sup>

#### *Eficacia clínica*

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

El estudio constaba de una parte de Fase 1 limitada (N=12), diseñada para confirmar la seguridad y tolerabilidad de la combinación de palbociclib más letrozol, seguida de una parte de Fase 2 aleatorizada (N=165), diseñada para evaluar la eficacia y seguridad del palbociclib en combinación con el letrozol, comparadas con el letrozol solo en el tratamiento de primera línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con ER positivo y HER2 negativo.<sup>46,66,67</sup>

La aleatorización se estratificó por lugar de enfermedad (visceral frente a ósea solamente frente a otros) y por intervalo sin enfermedad (>12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad frente a ≤12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad o enfermedad avanzada de novo).<sup>68</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

Las pacientes recibieron el tratamiento del estudio hasta la aparición de enfermedad progresiva, toxicidad intratable o el abandono consentido. Las pacientes que recibieron letrozol solo no cruzaron al grupo de palbociclib más letrozol al momento de la progresión.

Los datos demográficos y las características basales de las pacientes en general estaban equilibrados entre los grupos del estudio, tal como se muestra en la Tabla 6 a continuación.

**Tabla 6. Resumen de los Datos Demográficos y las Características Basales por Tratamiento – Estudio 1 (Población con Intención de Tratar [IDT])<sup>69,70,71,72,73</sup>**

Parámetro	Palbociclib + Letrozol (n=84)	Letrozol (n=81)
Edad (años)		
Mediana (mín., máx.)	62,5 (41, 89)	64,0 (38, 84)
<65 [n (%)]	47 (56,0)	42 (51,9)
≥65 [n (%)]	37 (44,0)	39 (48,1)
Raza [n (%)]		
Blanca	76 (90,5)	72 (88,9)
Negra	1 (1,2)	1 (1,2)
Asiática	6 (7,1)	4 (4,9)
Otra	1 (1,2)	4 (4,9)
Estado de rendimiento ECOG, [n (%)]		
0	46 (54,8)	45 (55,6)
1	38 (45,2)	36 (44,4)
Lugar de la enfermedad* [n (%)]		
Visceral	39 (46,4)	40 (49,4)
Solamente óseo	17 (20,2)	14 (17,3)
Otro	28 (33,3)	27 (33,3)
Intervalo sin enfermedad* [n (%)]		
>12 meses desde el final del tratamiento adyuvante a la recurrencia de la enfermedad	37 (44,1)	36 (44,4)
≤12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad o la enfermedad avanzada de novo	47 (56,0)	45 (55,6)
Etapas de la enfermedad actual [n (%)]		
Etapas IIIB (avanzada localmente)	2 (2,4)	1 (1,2)
Etapas IV (metastásica)	82 (97,6)	80 (98,8)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

<b>Parámetro</b>	<b>Palbociclib + Letrozol (n=84)</b>	<b>Letrozol (n=81)</b>
Tratamiento sistémico anterior [n (%)]		
No	44 (52,4)	37 (45,7)
Sí	40 (47,6)	44 (54,3)
Quimioterapia [n (%)]		
Antraciclina	34 (40,5)	37 (45,7)
Taxanos	26 (31,0)	25 (30,9)
Otro	12 (14,3)	14 (17,3)
Tratamiento antihormonal [n (%)]		
Tamoxifeno	34 (40,5)	37 (45,7)
Inhibidor de la aromataasa	27 (32,1)	28 (34,6)
Anastrozol	24 (28,6)	24 (29,6)
Exemestano	14 (16,7)	12 (14,8)
Letrozol	8 (9,5)	11 (13,6)
Otro	4 (4,8)	2 (2,5)
	2 (2,4)	1 (1,2)
	2 (2,4)	0

\* En función de la aleatorización

ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este

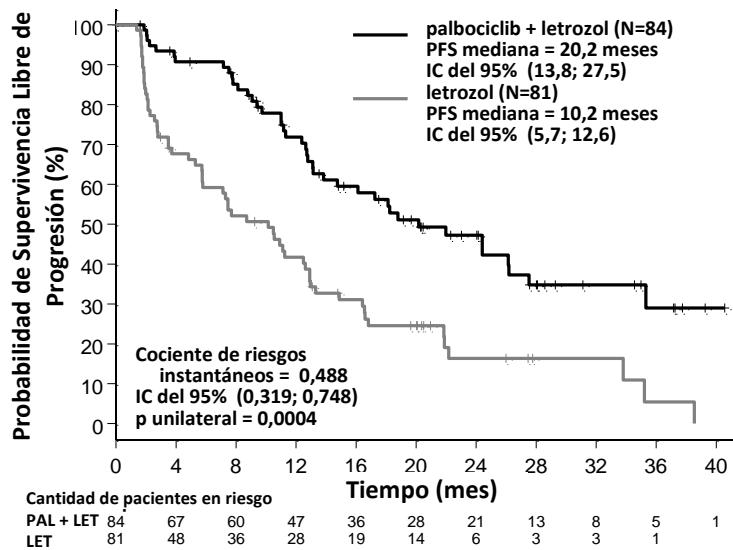
El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador y según el Criterio de Evaluación de Respuestas en Tumores Sólidos, versión 1.0 (RECIST).

La PFS mediana para los pacientes del grupo de palbociclib más letrozol fue de 20,2 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 13,8-27,5) y 10,2 meses (IC del 95%: 5,7-12,6) para los pacientes del grupo de letrozol solo. El cociente de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) observado fue de 0,488 (IC del 95 %: 0,319-0,748) a favor del palbociclib más letrozol, con una prueba del orden logarítmico estratificada con valor p unilateral de 0,0004.<sup>74,75</sup>

Los resultados de eficacia primarios se obtuvieron a partir del análisis de PFS final de todos los pacientes aleatorizados para el Estudio 1 (vea la Figura 1 a continuación).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

**Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (de Fase 2, Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)<sup>76</sup>**



IC = intervalo de confianza; LET = letrozol; N = número de pacientes; PAL = palbociclib; PFS = supervivencia libre de progresión.

La prolongación de la PFS en el grupo de palbociclib más letrozol también fue demostrada en los diversos análisis de sensibilidad (los HR del IC del 95% varían entre 0,411 y 0,459) y se la observó coherentemente en todos los subgrupos de pacientes individuales, lo cual respalda la coherencia interna de los hallazgos que benefician la PFS dentro del estudio.<sup>75,77,78,79,80,81,82,83,84</sup>

El efecto terapéutico de la combinación de PFS también fue respaldado por una revisión central independiente ciega retrospectiva (BICR) de radiografías de todos los pacientes de Fase 2 aleatorizados, con una HR observada de 0,621 (IC del 95%: 0,378-1,019; con una prueba del orden logarítmico estratificada con valor p unilaterial de = 0,0286) a favor del palbociclib más letrozol.<sup>74,85</sup>

La combinación de palbociclib más letrozol produjo mejores tasas de respuesta objetiva en la población IDT (tasa de respuesta objetiva [ORR] del 42,9% [IC del 95%: 32,1-54,1] en comparación con el 33,3% [IC del 95%: 23,2-44,7]; cociente de posibilidades de 1,50 [IC del 95%: 0,76-2,97]; valor p unilaterial = 0,1347) y la población medible con la enfermedad (ORR 55,4% [IC del 95%: 42,5-67,7] en comparación con el 39,4% [IC del 95%: 27,6-52,2];



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

cociente de posibilidades de 1,93 [IC del 95%: 0,91-4,08]; valor p unilateral = 0,0471) en comparación con el letrozol solo, según la evaluación de los investigadores.<sup>86,87,88</sup>

Las respuestas en los pacientes del grupo de palbociclib más letrozol fueron duraderas: tuvieron una duración mediana de respuesta (DOR) estimada de 20,3 meses (IC del 95%: 13,4-25,8) en comparación con 11,1 meses (IC del 95%: 9,3-31,6) para los pacientes del grupo de letrozol solo.<sup>74,89</sup>

La combinación de palbociclib más letrozol también produjo mejores tasas de respuesta con beneficio clínico [CBR] (81,0% [IC del 95%: 70,9-88,7] en comparación con el 58,0% [IC del 95%: 46,5-68,9]; cociente de posibilidades de 3,18; IC del 95%: 1,48-6,98]; valor p unilateral = 0,0009) en comparación con el letrozol solo, según la evaluación de los investigadores.<sup>74,90</sup>

En el análisis final de la PFS, se habían informado eventos de supervivencia en general (OS) para solamente el 37% de los pacientes.

La HR observada para el criterio de valoración secundario de la OS fue de 0,813 (IC del 95%: 0,492-1,345; valor p unilateral = 0,2105) a favor del palbociclib más letrozol.<sup>91</sup>

Las probabilidades de supervivencia estimadas a los 12, 24 y 36 meses entre los dos grupos de tratamiento fueron del 89% en comparación con el 87%, del 77% en comparación con el 70%, y del 53% en comparación con el 44% a favor del palbociclib más letrozol, respectivamente.<sup>74,91</sup>

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

#### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se caracterizó la farmacocinética de palbociclib en pacientes con tumores sólidos, incluido el cáncer de mama avanzado, y en sujetos sanos.<sup>130,131</sup>

##### Absorción

La  $C_{m\acute{a}x}$  media de palbociclib se observa, generalmente, entre 4 y 8 horas ( $T_{m\acute{a}x}$ ) luego de la administración oral.<sup>92</sup> La biodisponibilidad absoluta media de palbociclib luego de una dosis oral de 125 mg es del 46%.<sup>31</sup> En el rango de dosis de 25 mg a 225 mg, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  aumentaron proporcionalmente con la dosis en general.<sup>94</sup> El estado de equilibrio se alcanzó en el lapso de 8 días luego de la repetición de dosis una vez al día. Con la administración única diaria repetida, el palbociclib se acumula a una tasa de acumulación mediana de 2,4 (rango 1,5-4,2).<sup>95</sup>

Efecto de los Alimentos: la absorción y exposición de palbociclib fueron muy bajas en aproximadamente el 13% de la población en ayunas.<sup>139</sup> La ingestión de alimentos aumentó la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población a un grado de relevancia clínica. Por eso, la ingestión de alimentos redujo la variabilidad entre sujetos de la exposición del palbociclib, lo que respalda la administración de IBRANCE con alimentos.<sup>140</sup>

En comparación con la administración de palbociclib en condiciones de ayuno durante la noche, el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib aumentaron en un 21% y 38% cuando se lo administró con alimentos de alto contenido graso, en un 12% y 27% cuando se lo administró con alimentos de bajo contenido graso, y en un 13% y 24% cuando se lo administró con alimentos de contenido graso moderado 1 hora antes y 2 horas después de la administración de la dosis con palbociclib. Además, la ingestión de alimento redujo significativamente la variabilidad entre pacientes e intrasujetos de la exposición a palbociclib. En función de estos resultados, palbociclib debe administrarse con alimentos.<sup>96</sup>

Efecto del medicamentos en la elevación del pH gástrico: En un estudio en la que participaron sujetos sanos, la coadministración de una sola dosis de 125 mg de IBRANCE con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos alimentados disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el  $AUC_{inf}$  (disminución del 13%) cuando se la comparó con una dosis única de IBRANCE administrado solo.<sup>121</sup> Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales comparados con los PPI, se espera que el efecto de estas clases de agentes reductores de ácidos en la exposición a palbociclib en sujetos alimentados sea mínima. En sujetos alimentados no se evidencia ningún efecto de importancia clínica de los PPI, antagonistas del receptor de H2 ni antiácidos locales en la exposición a palbociclib. En otro

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

estudio en la que participaron sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  de palbociclib en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.<sup>97,128</sup>

#### Distribución

La unión de palbociclib a las proteínas de plasma humano *in vitro* fue de ~85%, sin dependencia de la concentración en el rango de concentración de 500 ng/mL a 5000 ng/mL.<sup>98</sup> El volumen geométrico medio aparente de distribución ( $V_z/F$ ) fue de 2583 (26%) L.<sup>99,103</sup>

#### Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que palbociclib se somete a una metabolización hepática amplia en humanos. Después de la administración oral de una sola dosis de 125 mg de [<sup>14</sup>C]palbociclib a seres humanos, las vías metabólicas primarias principales para palbociclib incluyeron la oxidación y sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. Palbociclib fue la entidad derivada de un medicamento en circulación más importante en el plasma. El metabolito en circulación más importante fue un conjugado de glucurónido de palbociclib, si bien solamente representó el 1,5% de la dosis administrada en los excrementos. La mayor parte del material se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el componente relacionado con el medicamento más importante, ya que representó el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y las enzimas de sulfotransferasa (SULT) recombinante indicaron que CYP3A y SULT2A1 se encuentran principalmente involucrados en el metabolismo de palbociclib.<sup>100,101,102</sup>

#### Eliminación

La eliminación ( $CL/F$ ) oral geométrica media aparente de palbociclib fue de 63,08 L/h y la media de vida media de eliminación plasmática fue de 28,8 horas en pacientes con cáncer de mama avanzado.<sup>103</sup> En 6 sujetos masculinos sanos a quien se les administró una sola dosis oral de [<sup>14</sup>C]palbociclib, se recuperó en 15 días una mediana del 91,6% de la dosis total radiactiva administrada; la principal vía de excreción fueron las heces (74,1% de la dosis) y el 17,5% de la dosis se recuperó en la orina.<sup>104</sup> La excreción de palbociclib inalterado en las heces y la orina fue del 2,3%<sup>105</sup> y del 6,9%<sup>106</sup> de la dosis administrada, respectivamente.

#### Edad, sexo y peso corporal

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

En función de un análisis de farmacocinética poblacional en 183 pacientes con cáncer (50 pacientes masculinos y 133 femeninos, con edades entre los 22 y 89 años, y con un peso corporal entre los 37,9 y 123 kg), el sexo no tuvo efectos en la exposición a palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron un efecto clínico importante en dicha exposición.<sup>8,9,107,108</sup>

#### **Población pediátrica**

La farmacocinética de palbociclib no ha sido evaluada en pacientes  $\leq 18$  años.

#### **Deterioro hepático**

En función de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 40 pacientes tenían deterioro hepático leve (bilirrubina total  $\leq$ LSN y AST  $>$ LSN o bilirrubina total  $>1,0-1,5 \times$  LSN y cualquier AST), el deterioro hepático leve no tuvo efecto en la exposición a palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no ha sido estudiada en pacientes con deterioro hepático severo o moderado (bilirrubina total  $>1,5 \times$  LSN y cualquier AST).<sup>10,12,109</sup>

#### **Deterioro renal**

En función de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 73 pacientes tenían deterioro renal leve ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$ ) y 29 pacientes tenían deterioro renal moderado ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ), el deterioro renal moderado y leve no tuvo efectos en la exposición a palbociclib. No se ha evaluado la farmacocinética de palbociclib en pacientes con deterioro renal severo.<sup>10,13,14</sup>

#### **Población Japonesa**

Los datos de un estudio de farmacología que evaluó el efecto de la etnicidad japonesa en la PK de una dosis única oral de palbociclib de 125 mg administrada a sujetos japoneses y no asiáticos sanos indican que los valores de  $AUC_{inf}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de palbociclib fueron un 30% y un 35% más elevados, respectivamente, en sujetos japoneses cuando se los comparó con sujetos no asiáticos.<sup>141</sup> A pesar de los valores de  $AUC_{inf}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  más elevados que se informaron, el perfil de seguridad de palbociclib en pacientes japoneses fue similar a aquel de los pacientes no japoneses luego de la administración de palbociclib 125 mg QD de acuerdo con el Cronograma 3/1.<sup>132,133</sup> Por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes japoneses.<sup>11</sup>

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

#### Electrofisiología cardíaca

Se llevó a cabo un análisis de farmacocinética/farmacodinámica a partir de los datos de 184 pacientes para evaluar la relación entre el intervalo QT corregido de la frecuencia cardíaca específica del estudio según los criterios específicos del estudio (QTcS) y la concentración del palbociclib. Se observó una correlación positiva entre el QTcS y la concentración de palbociclib. En la concentración de palbociclib en estado de equilibrio máximo medio observado, luego de un cronograma terapéutico (por ejemplo, de 125 mg diarios durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días libres para completar un ciclo de 28 días), el aumento medio del QTcS fue de 5,60 ms y el límite superior del IC del 95% unilateral fue de 8,72 ms, lo que sugiere que es probable que la prolongación del QT no tenga relevancia clínica. En este estudio, no se observó ningún efecto del palbociclib en la frecuencia cardíaca.<sup>110,111</sup>

#### 5.3. Datos de seguridad preclínica

Se identificó metabolismo de glucosa alterado (glucosuria, hiperglucemia, disminución de insulina) relacionado con cambios en el páncreas (vacuolización de células del islote), ojo (cataratas, degeneración de lentes), dientes (degeneración/necrosis de ameloblastos en dientes en crecimiento activo), riñón (vacuolización tubular) y tejido adiposo (atrofia) en el estudio toxicológico de repetición de dosis de 27 semanas en ratas, y estas afecciones prevalecieron más en machos en dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 9 veces la exposición humana [AUC] en la dosis recomendada). Algunos de estos hallazgos (glucosuria, hiperglucemia, vacuolización de células del islote y vacuolización tubular del riñón) estuvieron presentes en el estudio de toxicología de repetición de dosis de 15 semanas en ratas, aunque con incidencia y severidad más bajas.<sup>43,113</sup> Las ratas que se utilizaron para este estudio tenían aproximadamente 7 semanas de vida al inicio de los estudios. No se identificaron metabolismo de glucosa alterado ni cambios relacionados en el páncreas, ojo, dientes, riñón y tejido adiposo en perros en estudios toxicológicos de repetición de dosis de hasta 39 semanas de duración.

#### Carcinogenicidad

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### IBRANCE CÁPSULAS 75 mg

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con palbociclib.

#### Genotoxicidad

En un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames), no se observó una mutagénesis del palbociclib, y en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro* no indujo aberraciones cromosómicas estructurales.<sup>114</sup>

Palbociclib indujo presencia de micronúcleo mediante un mecanismo aneugénico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la célula ósea de ratas macho en dosis  $\geq 100$  mg/kg/día. El nivel de efecto no observado para la aneugenicidad fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica humana según el AUC.<sup>115</sup>

#### Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró palbociclib por vía oral durante 15 días antes de aparearse hasta el día 7 de embarazo, lo que no provocó toxicidad embrionaria en dosis de hasta 300 mg/kg/día con exposiciones maternas sistémicas de casi 4 veces la exposición humana (AUC) en la dosis recomendada.<sup>43,136</sup>

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, los animales preñados recibieron dosis orales de hasta 300 mg/kg/día y 20 mg/kg/día de palbociclib, respectivamente, durante el período de organogénesis. La dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg/día fue fetotóxica en ratas, lo que provocó reducciones en los pesos corporales de los fetos. En dosis  $\geq 100$  mg/kg/día en ratas, hubo un incremento en la incidencia de una variación esquelética (mayor incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical). En la dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día en conejas, hubo una mayor incidencia de variaciones esqueléticas, entre ellas falanges pequeñas en la extremidad anterior. En las dosis de 300 mg/kg/día en ratas y 20 mg/kg/día en conejas, las exposiciones maternas sistémicas fueron de aproximadamente 4 y 9 veces la exposición humana (AUC) en la dosis recomendada.<sup>134,135</sup>

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en machos; sin embargo, en los estudios de toxicidad con repetición de dosis, se observó un deterioro testicular en ratas y perros en dosis de 30 y 0,2 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 8 y 0,1 veces la exposición clínica humana según la AUC, respectivamente). Se observó reversibilidad parcial de los efectos en los órganos reproductores masculinos en ratas y perros, luego de un período de no administración de la dosis de 4 y 12 semanas, respectivamente.<sup>42,43,116</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

**6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

**6.1. Lista de excipientes**

Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula autorizada en el registro sanitario.

**6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

**6.3. Período de validez**

Indicar período de eficacia según lo autorizado en el registro sanitario.

**6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento**

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) o blíster pack de Aluminio/Policlorotrifluoroetileno (PCTFE).

**Para mayor información, se puede contactar con :**

**Pfizer Chile S.A.**

**Depto. Médico.**

**Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.**

**Fono: 2-22412035**

**Documento referencia utilizado para la actualización: CDS v3.0**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

**7. REFERENCIAS**

1. Module 3, Section 3.2.S.1.1
2. Module 3, Section 3.2.S.1.2
3. Module 3, Section 3.2.S.1.3
4. Module 3, Section 3.2.P.1
5. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.9.1
6. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.9.2.1
7. Module 5, Protocol A5481003 Table 1
8. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.4.1
9. Module 5.3.3.5, PMAR-EQDD-A548b-DP4-269 Section 8
10. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.3
11. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.9.2.2
12. Module 5.3.3.5, PMAR-EQDD-A548b-DP4-269 Section 6.7.4
13. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.4.5
14. Module 5.3.3.5, PMAR-EQDD-A548b-DP4-269 Section 6.7.3
15. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
16. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.1.3.b
17. Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.5.1.1.2 Table 61
18. Module 5, 1003 SCS Table 14.3.2.1.4.3.2.b
19. Module 5, 1003 SCS Table 14.3.2.1.4.4.2.b
20. Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.5.1.1
21. Module 2 SCS, Section 2.7.4.1.5.1.2
22. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.1.2.b
23. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.1.2.1.a
24. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.2.2.1.a
25. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.2.1.4.b



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

26. Module 5, 1001 SCS Table 14.3.1.1.2
27. Module 5, 1001 SCS Table 14.3.1.2.1.4
28. Module 5, 1002 CSR Table 13.6.2.3.1
29. Module 5, 1002 CSR Table 13.6.3.3.1
30. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.9.2.3
31. Module 5, 1017 CSR Section 13.2
32. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
33. Module 5, 1012 CSR Section 13.2
34. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
35. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
36. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
37. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
38. Module 5, 1003 CSR Table 14.4.4.3.a
39. Module 5, 1003 CSR Table 14.4.4.4.a
40. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
41. Module 5, 1026 CSR Section 13.2
42. Module 2 NCO, Section 2.4.4.6.1
43. Module 2 NCO, Section 2.4.4.9 Table 2.4-7
44. Module 2 NCO, Section 2.4.3.6.1
45. Module 2 SCS, Section 2.7.4.5.8
46. Module 5, 1003 CSR Section 7.5
47. Module 5, 1003 CSR Table 11
48. Module 2 SCS, Section 2.7.4.1.2.2.1.2
49. Module 5, 1003 CSR Section 12.2.1
50. Module 5, 1003 CSR Table 14.4.1.3.1.2.b
51. Module 5, 1003 CSR Table 14.4.1.3.2.2.b
52. Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.4.2.1.2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

53. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.5.2.1.b
54. Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.4.1.1.2
55. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.5.1.b
56. Module 2 CO, Section 2.5.5.2.1 Table 10
57. Module 5, 1003 SCS Table 14.3.1.8.1.4.b
58. Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.3.1.2 Table 50
59. Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.3.2.b
60. Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.1.1.2 Table 30
61. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
62. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
63. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Mol Cancer Ther 2004 Nov; 3(11):1427-38
64. Module 4, Research Report RR-REG 700-00180
65. Module 4, Research Report PD-332991\_07Jan14\_110019
66. Module 5, 1003 CSR Section 10.1.1
67. Module 5, 1003 CSR Section 10.2.1
68. Module 2 SCE, Section 2.7.3.1.2.6.3
69. Module 5, 1003 CSR Table 14.1.2.1.b
70. Module 5, 1003 CSR Table 14.1.2.5.b
71. Module 5, 1003 CSR Table 14.1.2.6.b
72. Module 5, 1003 CSR Table 14.1.2.7.b
73. Module 5, 1003 CSR Table 14.1.3.b
74. Module 2 SCE, Section 2.7.3.2
75. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.1.1.b
76. Module 2 SCE, Section 2.7.3 Figure 2
77. Module 5, 1003 CSR Table 30
78. Module 5, 1003 CSR Figure 4
79. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.1.2.b

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

80. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.1.3.b
81. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.1.4.b
82. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.1.5.b
83. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.1.6.b
84. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.1.9.b
85. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.2.1.b
86. Module 5, 1003 CSR Section 11.6.7
87. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.3.1.b
88. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.3.2.b
89. Module 5, 1003 CSR Section 11.6.1.2.2.3 Table 14.2.9.1.b
90. Module 5, 1003 CSR Table 14.2.5.1.b
91. Module 5, 1003 CSR Section 11.6.1.2.2.1 Table 14.2.12.1.b
92. Module 2, SCP Section 2.7.2.3.2.1
93. Duplicative reference (see reference #31); removed in CDS Version 3.0.
94. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.1.3
95. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.1.4 Table 32
96. Module 2 SBS, Section 2.7.1.3.4.2
97. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.2.1.3
98. Module 4, Research Report No. RR 764-04174
99. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.2.2
100. Module 2, Section 2.6.4.5.1.3
101. Module 2, Section 2.6.4.5.3
102. Module 2, Section 2.6.4.5.4
103. Module 5, 1003 CSR Table 14.4.4.1.a
104. Module 5, 1011 CSR Section 11.4.1
105. Module 5, 1011 CSR Section 11.4.5
106. Module 5, 1011 CSR Section 11.4.3

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

107. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.4.2
108. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.4.4
109. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.4.6
110. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.6
111. Module 5.3.4.2, PMAR-EQDD-A548b-DP4-287
112. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
113. Module 2 NCO, Sections 2.4.4.3
114. Module 2 NCO, Section 2.4.4.4
115. Module 2 NCO, Section 2.4.4 Table 2.4-6
116. Module 2 NCO, Section 2.4.4.10.2
117. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
118. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
119. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
120. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
121. Module 5, 1038 CSR, Section 13.2
122. P.B. Miner J Aliment. Pharmacol. Ther. 25, 103-106, 2006
123. R. Weberg Digestive disease Vol. 37 No.12 December 1992
124. Reference no longer applicable; removed in CDS Version 3.0.
125. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.5.1
126. Module 5, 1016 CSR Section 13.2
127. Module 2, SCS, Section 2.7.4.5.3.1
128. Module 5, 1018 CSR Section 13.2
129. Module 5, 1003 CSR Section 11.7.8
130. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.1
131. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.2
132. Module 2, SCP Section 2.7.2.2.2.4.2.1
133. Module 2, SCP Section 2.7.2.2.2.4.2.2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**IBRANCE CÁPSULAS 75 mg**

- 134. Module 2, NCO Section 2.4.4.6.2.1
- 135. Module 2, NCO Section 2.4.4.6.2.2
- 136. Module 2 NCO, Section 2.6.6.6.1
- 137. Module 2, SCS Appendix 1 Table 4.2.1.2
- 138. Module 2, SCS Appendix 1 Table 4.2.1.3
- 139. Module 2, SBS Section 2.7.1.2.1
- 140. Module 2, SBS Section 2.7.1.4
- 141. Module 5, 1032 CSR Section 13.2