



1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

IBRANCE® 75 mg Cápsulas.
IBRANCE® 100 mg Cápsulas.
IBRANCE® 125 mg Cápsulas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de IBRANCE® 75 mg, 100 mg y 125 mg contiene: 75 mg, 100 mg y 125 mg de palbociclib, respectivamente.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula de IBRANCE® 75 mg, 100 mg y 125 mg contiene: 55,775 mg, 74,367 mg y 92,958 mg de lactosa monohidrato, respectivamente.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 16.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

5. INDICACIONES Y USOS

IBRANCE está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor de hormonas (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en combinación con lo siguiente:

- un inhibidor de la aromatasa como tratamiento inicial con base endocrina, o
- fulvestrant en pacientes con progresión de la enfermedad luego de tratamiento endocrino.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Dosificación Recomendada y Cronograma

La dosis recomendada de IBRANCE es de una cápsula de 125 mg única diaria administrada por vía oral durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. IBRANCE debería consumirse con alimentos [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

Administrar la dosis recomendada de un inhibidor de la aromatasa cuando se administra con IBRANCE. Por favor, consulte la información de prescripción completa para el inhibidor de la aromatasa.

Cuando se administra con IBRANCE, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados en los días 1, 15, 29 y una vez al mes luego de ello. Por favor, consulte la información de prescripción completa para fulvestrant.

Es necesario motivar a los pacientes a que reciban su dosis de IBRANCE a aproximadamente la misma hora cada día.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita

se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de IBRANCE deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar, o abrir antes de tragarlas). Las cápsulas no se deben ingerir si están rotas, rajadas o si tuvieran signos de no estar intactas.

Las mujeres pre/perimenopáusicas que recibieron tratamiento con la combinación de IBRANCE más un inhibidor de aromataasa o fulvestrant deben también recibir tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) de acuerdo con los estándares de práctica clínica actuales.

Para los hombres tratados con la terapia combinada de IBRANCE más inhibidor de la aromataasa, considere el tratamiento con un agonista de LHRH de acuerdo con los estándares de práctica clínica actuales.

6.2 Modificación de la Dosis

Las modificaciones de la dosis para reacciones adversas se listan en la Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificación Recomendada a la Dosis para Reacciones Adversas

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

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

Tabla 2. Modificación de la Dosis y Tratamiento – Toxicidades Hematológicas^a

Realice un monitoreo de hemograma completo antes del inicio del tratamiento con IBRANCE y al comienzo de cada ciclo, como así también el día 15 de los primeros 2 ciclos, tal como se indica clínicamente.	
Para los pacientes que experimentan neutropenia máxima de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, monitoree los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según se indique clínicamente.	
Calificación de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3	<u>Día 1 del ciclo:</u> Suspenda IBRANCE, repita el monitoreo de hemograma completo dentro de una semana. Cuando se logre la recuperación de Grado ≤ 2, comience el próximo ciclo a <i>la misma dosis</i>. <u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u> Si está en el Grado 3 el Día 15, continúe con IBRANCE a la dosis actual hasta completar el ciclo y repita el hemograma completo en el Día 22. Si está en el Grado 4 el Día 22, vea las pautas de modificación de dosis del Grado 4 a continuación. Considere una reducción de la dosis en caso de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia de Grado 3 o neutropenia recurrente de Grado 3 en el Día 1 de los ciclos subsiguientes.
Neutropenia ^b de Grado 3 con fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección.	<u>En cualquier momento:</u> Suspenda IBRANCE hasta la recuperación en Grado ≤ 2. Reanude en la <i>dosis inferior siguiente</i>.
Grado 4	<u>En cualquier momento:</u> Suspenda IBRANCE hasta la recuperación en Grado ≤ 2. Reanude en la <i>dosis inferior siguiente</i>.

Grado según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; LLN: límite inferior al normal.

^a La Tabla es aplicable a todas las reacciones adversas hematológicas excepto la linfopenia (a menos que se relacione con eventos clínicos; p. ej. infecciones oportunistas).

^b Recuento de neutrófilos absolutos (ANC): Grado 1: ANC < LNN-1500/mm³; Grado 2: ANC 1000-<1500/mm³;

Grado 3: ANC 500 - <1000/mm³; Grado 4: ANC <500/mm³

Tabla 3. Modificación de la Dosis y Tratamiento - Toxicidades No Hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico óptimo)	Suspender hasta que se detengan los síntomas en: • Grado ≤ 1; • Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la <i>dosis inferior siguiente</i> .

Grado según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

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

Consulte la información completa de prescripción para las guías de ajuste de dosis de tratamiento endocrino coadministrado, en caso de toxicidad, y otra información relevante sobre la seguridad o las contraindicaciones.

Modificaciones de la Dosis para Administración con Inhibidores Potentes de CYP3A

Evite la administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A y considere algún medicamento concomitante alternativo con poca o ninguna inhibición de CYP3A. Si los pacientes deben recibir un inhibidor potente de CYP3A coadministrado, reduzca la dosis de IBRANCE a 75 mg una vez al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, aumente la dosis de IBRANCE (después de 3 a 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis empleada antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

Modificaciones de dosis para insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la dosis recomendada de IBRANCE es de 75 mg una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de tratamiento para comprender un ciclo completo de 28 días [ver *Uso en Poblaciones específicos (11.6)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

7. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Neutropenia

Neutropenia fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia en PALOMA-2 con una incidencia del 80% y PALOMA-3 con una incidencia del 83%. Una disminución en el recuento de neutrófilos de Grado ≥ 3 se informó en el 66% de los pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol en PALOMA-2 y 66% de los pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant en PALOMA-3. En PALOMA-2 y PALOMA-3, el tiempo mediano hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

Monitoree los hemogramas antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE y al comenzar cada uno de los ciclos, así también como en el Día 15 de los primeros 2 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 [ver *Dosis y Administración (6.2)*].

Se ha informado neutropenia febril en 1,8% de los pacientes expuestos a IBRANCE en PALOMA-2 y PALOMA-3. Se observó una muerte debida a sepsis neutropénica en PALOMA-3. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente cualquier episodio febril.

8.2 Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) severa, potencialmente mortal o fatal, y/o la neumonitis, pueden ocurrir en pacientes tratados con inhibidores de cinasas dependientes de ciclina 4/6 (CDK4/6), incluido IBRANCE, cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En los ensayos clínicos (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), el 1,0% de los pacientes tratados con IBRANCE tenían (EPI)/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía Grado 3 o 4 y no se informaron casos fatales. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis posterior a la comercialización, con muertes reportadas [ver *Reacciones Adversas* (9.2)].

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En los pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y que se sospeche que han desarrollado neumonitis, interrumpa IBRANCE inmediatamente y evalúe al paciente. Suspenda permanentemente IBRANCE en pacientes con EPI severa o neumonitis [ver *Dosis y Administración* (6.2)].

8.3 Toxicidad Embrionofetal

En base a los hallazgos en estudios animales y su mecanismo de acción, IBRANCE puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de palbociclib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis resultó en toxicidad embrionofetal en exposiciones maternas ≥ 4 veces la exposición clínica humana, según el área bajo la curva (ABC). Asesore a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo al feto. Recomiende a mujeres en edad fértil usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IBRANCE y al menos por 3 semanas después de la última dosis [ver *Uso en Poblaciones Específicas* (11.1 y 11.3) y *Farmacología Clínica* (13.1)].

8.4 Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

8.5 Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cápsula, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del inserto:

- Neutropenia [ver *Advertencias y Precauciones* (8.1)].
- EPI/Neumonitis [ver *Advertencias y Precauciones* (8.2)].

9.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en otros ensayos, y quizá no reflejen las observadas en la práctica clínica.

PALOMA-2 : IBRANCE más Letrozol

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de estrógeno (ER)-positivo y HER2-negativo para el tratamiento inicial con base endocrina

En PALOMA-2 se evaluó la seguridad de IBRANCE (125 mg/día) más letrozol (2,5 mg/día) frente a placebo más letrozol. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IBRANCE en 444 de 666 pacientes con cáncer de mama avanzado con ER-positivo y HER2-negativo, quienes recibieron al menos 1 dosis de IBRANCE más letrozol en el PALOMA-2. La mediana de la duración del tratamiento para IBRANCE más letrozol fue de 19,8 meses, mientras que la mediana de la duración del tratamiento para el grupo de placebo más letrozol fue de

13,8 meses.

Las reducciones de las dosis debido a una reacción adversa de cualquier calificación se produjeron en el 36% de las pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol. No se permitió la reducción de la dosis del letrozol en el PALOMA-2.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa ocurrió en 43 de 444 (9,7%) pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol y en 13 de 222 (5.9%) pacientes que recibieron placebo más letrozol. Las reacciones adversas que provocaron permanente interrupción en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol incluyeron neutropenia (1.1%) y un incremento de la alanina aminotransferasa (0.7%).

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

Las reacciones adversas Grado ≥ 3 informadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en pacientes administrados con IBRANCE más letrozol por frecuencia descendente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, y anemia.

Las reacciones adversas (≥ 10) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol o placebo más letrozol en PALOMA-2 se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacciones Adversas* ($\geq 10\%$) en PALOMA-2

Reacción Adversa	IBRANCE más Letrozol (N= 444)			Placebo más Letrozol (N= 222)		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ^a	60 ^b	6	1	42	3	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia	80	56	10	6	1	1
Leucopenia	39	24	1	2	0	0
Anemia	24	5	<1	9	2	0
Trombocitopenia	16	1	<1	1	0	0
Trastornos metabólicos y nutricionales						
Disminución del apetito	15	1	0	9	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Disgeusia	10	0	0	5	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Estomatitis ^c	30	1	0	14	0	0
Náuseas	35	<1	0	26	2	0
Diarrea	26	1	0	19	1	0
Vómitos	16	1	0	17	1	0
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos						
Alopecia	33 ^d	N/A	N/A	16 ^e	N/A	N/A
Erupción ^f	18	1	0	12	1	0
Piel seca	12	0	0	6	0	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						
Fatiga	37	2	0	28	1	0
Astenia	17	2	0	12	0	0
Pirexia	12	0	0	9	0	0

Grados según CTCAE 4.0.

CTCAE= Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos; N= cantidad de pacientes; N/A= no aplica;

^a Las infecciones incluyen todos los términos preferidos (TPs) reportados que son parte de las infecciones e infestaciones de la clasificación en órganos y sistemas.

^b Las infecciones más comunes (>1%) incluyen: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, herpes oral, sinusitis, rinitis, bronquitis, influenza, neumonía, gastroenteritis, conjuntivitis, herpes zóster, faringitis, celulitis, cistitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección dental, gingivitis, infección de la piel, gastroenteritis viral, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio y foliculitis.

^c Estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor oral, malestar bucofaringeo, dolor bucofaringeo y estomatitis.

^d Eventos de Grado 1 - 30%; eventos de Grado 2 - 3%.

^e Eventos de Grado 1 - 15%; eventos de Grado 2 - 1%.

^f La erupción incluye los siguientes TPs: erupción cutánea, erupción maculo-papular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme y erupción cutánea tóxica.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una incidencia global de <10.0% de los pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol en PALOMA-2 incluyeron aumento de la alanina aminotransferasa (9,9%), aumento de la aspartato aminotransferasa (9,7%), epistaxis (9,2%) y aumento del lagrimeo (5,6%), ojo seco (4,1%) y visión borrosa (3,6%) y neutropenia febril (2,5%).

Tabla 5. Anormalidades de Laboratorio en PALOMA-2

Anormalidad de Laboratorio	IBRANCE más Letrozol (N= 444)			Placebo más Letrozol (N= 222)		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Glóbulos blancos reducidos	97	35	1	25	1	0
Disminución de neutrófilos	95	56	12	20	1	1
Anemia	78	6	0	42	2	0
Plaquetas reducidas	63	1	1	14	0	0
Aspartato aminotransferasa incrementado	52	3	0	34	1	0
Alanina aminotransferasa incrementado	43	2	<1	30	0	0

N= cantidad de pacientes; GB= glóbulos blancos.

PALOMA-3: IBRANCE más Fulvestrant

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con HR-positivo y HER2-negativo que presentaron una progresión de la enfermedad al momento o después del tratamiento adyuvante previo o tratamiento endócrino de la metástasis

Se evaluó la seguridad de IBRANCE (125 mg/día) más fulvestrant (500 mg) frente a placebo más fulvestrant en PALOMA-3. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IBRANCE en 345 de 517 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con HR-positivo y HER2-negativo que recibieron al menos 1 dosis de IBRANCE más fulvestrant en PALOMA-3. La mediana de la duración del tratamiento para IBRANCE más fulvestrant fue de 10,8 meses, mientras que la duración media del grupo de tratamiento con placebo más fulvestrant fue de 4,8 meses.

Las reducciones de la dosis por una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 36% de los pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant. No se permitió reducción de la dosis para fulvestrant en PALOMA-3.

La interrupción permanente asociada con un efecto adverso ocurrió en 19 de los 345 (6%) pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant, y en 6 de los 172 (3%) pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción para aquellos pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant incluyeron fatiga (0,6%), infecciones (0,6%) y trombocitopenia (0,6%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) de cualquier grado informadas en pacientes del grupo de IBRANCE más fulvestrant por frecuencia decreciente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, vómitos, alopecia, erupción, disminución del apetito y pirexia.

Las reacciones adversas Grado ≥ 3 informadas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant en frecuencia decreciente fueron infecciones neutropenia y leucopenia.

Las reacciones adversas ($\geq 10\%$) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant o placebo más fulvestrant en PALOMA-3 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) en PALOMA-3						
Reacción Adversa	IBRANCE más Fulvestrant (N= 345)			Placebo más Fulvestrant (N= 172)		
	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ^a	47 ^b	3	1	31	3	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Neutropenia	83	55	11	4	1	0
Leucopenia	53	30	1	5	1	1
Anemia	30	4	0	13	2	0
Trombocitopenia	23	2	1	0	0	0
Trastornos metabólicos y nutricionales						
Disminución del apetito	16	1	0	8	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	34	0	0	28	1	0
Estomatitis ^c	28	1	0	13	0	0
Diarrea	24	0	0	19	1	0
Vómitos	19	1	0	15	1	0
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos						
Alopecia	18 ^d	N/A	N/A	6 ^e	N/A	N/A
Erupción ^f	17	1	0	6	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración						
Fatiga	41	2	0	29	1	0
Pirexia	13	<1	0	5	0	0
Grado según CTCAE 4.0. CTCAE= Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; N= cantidad de pacientes; N/A= no aplicable. ^a Las infecciones incluyen todos los términos preferidos (TPs) reportados que son parte de las infecciones e infestaciones de la clasificación en órganos y sistemas. ^b Infecciones más frecuentes ($\geq 1\%$) incluidos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, rinitis, influenza, conjuntivitis, sinusitis, neumonía, cistitis, herpes oral, infección del tracto respiratorio, gastroenteritis, infección dental, faringitis, infección ocular, herpes simple, y paranoquia. ^c Estomatitis incluidos: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor oral, malestar bucofaringeo, dolor bucofaringeo, estomatitis. ^d Eventos de Grado 1 - 17%; eventos de Grado 2 - 1%. ^e Eventos de Grado 1 - 6%. ^f Erupción incluidos: erupción, erupción maculo-papular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción tóxica de la piel.						

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

(0.9%).

Tabla 7. Anormalidades de Laboratorio en PALOMA-3						
Anormalidad de Laboratorio	IBRANCE más Fulvestrant (N= 345)			Placebo más Fulvestrant (N= 172)		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Disminución de Glóbulos blancos	99	45	1	26	0	1
Disminución de neutrófilos	96	56	11	14	0	1
Anemia	78	3	0	40	2	0
Disminución de plaquetas	62	2	1	10	0	0
Aspartato aminotransferasa incrementado	43	4	0	48	4	0
Alanino aminotransferasa incrementado	36	2	0	34	0	0

N= cantidad de pacientes; GB= glóbulos blancos

9.2 Experiencia Poscomercialización

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

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

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

Pacientes hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo

Con base en los datos limitados de reportes posteriores a la comercialización y registros médicos electrónicos, el perfil de seguridad de los hombres tratados con IBRANCE es coherente con el perfil de seguridad de las mujeres tratadas con IBRANCE.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

10.1 Agentes que pueden Aumentar las Concentraciones Plasmáticas de Palbociclib

Efecto de los Inhibidores de CYP3A

La coadministración de un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) aumentó la exposición plasmática del palbociclib en sujetos sanos en un 87%. Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej. claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, y voriconazol). Evite la toronja o jugo de toronja durante el tratamiento con IBRANCE. Si no se puede evitar la coadministración de IBRANCE con un inhibidor potente de CYP3A, reduzca la dosis de IBRANCE [ver Dosis y Administración (6.2) y Farmacología Clínica

(13.3)].

10.2 Agentes que Pueden Disminuir las Concentraciones Plasmáticas de Palbociclib

Efecto de los Inductores de CYP3A

La coadministración de un inductor potente de CYP3A (rifampicina) disminuyó la exposición plasmática del palbociclib en sujetos sanos en un 85%. Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p. ej. fenitoína, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida y hierba de San Juan) [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

10.3 Medicamentos cuyas Concentraciones Plasmáticas Pueden Verse Alteradas por Palbociclib

La coadministración de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE incrementó la exposición plasmática del midazolam en un 61% en sujetos sanos, en comparación a la administración de midazolam solo. Puede ser necesario reducir la dosis del sustrato sensible de CYP3A con un índice terapéutico limitado (p. ej. alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus) ya que IBRANCE puede aumentar su exposición [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, IBRANCE puede ocasionar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada [ver *Farmacología Clínica* (13.1)]. No se encuentran datos disponibles en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al medicamento. En estudios de reproducción animal, la administración de palbociclib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis resultó en toxicidad embriofetal en exposiciones maternas ≥ 4 veces la exposición clínica humana según el ABC [ver *Datos*]. Asesore a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo al feto.

Se desconoce el riesgo estimado subyacente de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el antecedente de riesgo estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2%-4% y 15%-20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró palbociclib por vía oral durante 15 días antes 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 (ABC) en la dosis recomendada.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, los animales preñados recibieron dosis orales de palbociclib hasta 300 mg/kg/día y 20 mg/kg/día, respectivamente, durante el período de organogénesis. La dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg/día fue fetotóxica en ratas, lo que provocó reducciones en los pesos corporales de los fetos. En dosis ≥ 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 aproximadamente 4 y 9 veces la exposición humana (ABC) en la dosis recomendada, respectivamente.

Se han informado que ratones doble knockout CDK4/6 murieron en etapas tardías de desarrollo fetal (día de gestación 14,5 hasta el nacimiento) debido a anemia severa. No obstante, los datos del ratón knockout pueden no ser predictores de los efectos en humanos debido a las diferencias en el grado de inhibición del objetivo.

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No se dispone de información relacionada a la presencia de palbociclib en la leche humana, sus efectos sobre la producción de leche o sobre el niño lactante. Dado el potencial de reacciones adversas graves en infantes alimentados con leche materna por IBRANCE, recomiende a las mujeres en periodo de lactancia no amamantar durante el tratamiento con IBRANCE y por 3 semanas después de la última dosis.

11.3 Mujeres y Hombres en Edad Fértil

Pruebas de embarazo

Basado en estudios en animales, IBRANCE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]. Las mujeres con potencial reproductivo deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE.

Anticoncepción

Mujeres

IBRANCE puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]. Recomiende a las mujeres en edad fértil usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IBRANCE y por al menos 3 semanas después de la última dosis.

Hombres

Dado el potencial genotóxico, recomiende a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo la utilización de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con IBRANCE y por 3 meses después de la última dosis [ver *Toxicología No Clínica (14.1)*].

Infertilidad

Hombres

Según estudios en animales, IBRANCE puede perjudicar la fertilidad masculina en hombres con potencial reproductivo [ver *Toxicología No Clínica (14.1)*].

11.4 Uso Pediátrico

Todavía no se ha estudiado la seguridad y la eficacia de IBRANCE en pacientes pediátricos.

Se identificó el metabolismo alterado de la glucosa (glucosuria, hiperglucemia, disminución de la insulina) asociado a cambios en el páncreas (vacuolización de las células de los islotes), ojo (cataratas, degeneración de la lente), riñón (vacuolización de los túbulos, nefropatía crónica progresiva) y tejido adiposo (atrofia) en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 27 semanas en ratas inmaduras al inicio de los estudios y siendo más frecuentes en machos con dosis de palbociclib oral ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la exposición humana adulta [ABC] en la dosis recomendada). Algunos de estos hallazgos (glucosuria/hiperglucemia, vacuolización de las células de los islotes pancreáticos y vacuolización de los túbulos renales) estaban presentes con menor incidencia y gravedad en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 15 semanas en ratas inmaduras. El metabolismo alterado de la glucosa o los cambios asociados en el páncreas, los ojos, el riñón y el tejido adiposo no fueron identificados en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 27 semanas en ratas maduras al comienzo del estudio y en estudios toxicológicos de dosis repetidas de 39 semanas de duración en perros.

Se observó toxicidad en los dientes de ratas, independientemente del metabolismo alterado de la glucosa. La administración de 100 mg/kg de palbociclib durante 27 semanas (aproximadamente 15 veces la exposición humana adulta [ABC] en la dosis recomendada) resultó en anomalías en los incisivos en crecimiento (decoloración, degeneración de ameloblasto/necrosis, infiltrado de células mononucleares). Otras toxicidades potencialmente preocupantes para los pacientes pediátricos no han sido evaluadas en animales juveniles.

11.5 Uso Geriátrico

De 444 pacientes que recibieron IBRANCE en PALOMA-2, 181 pacientes (41%) eran ≥ 65 años de edad y 48 pacientes (11%) eran ≥ 75 años de edad. De los 347 pacientes que recibieron IBRANCE en PALOMA-3, 86 pacientes (25%) eran ≥ 65 años de edad y 27 pacientes (8%) eran ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias globales inesperadas en la seguridad o eficacia de IBRANCE entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

11.6 Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de IBRANCE es de 75 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días de tratamiento para comprender un ciclo completo de 28 días [ver *Dosis y Administración* (6.2)] En base a un ensayo farmacocinético en sujetos con diversos grados de función hepática, la exposición sin unión de palbociclib (ABC_{INF} no unido) disminuyó en un 17% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), y aumentó en un 34% y 77% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en relación con los sujetos con función hepática normal. La exposición máxima liberada de palbociclib ($C_{m\acute{a}x}$ no unida) aumentó en un 7%, 38% y 72% para la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con los sujetos con función hepática normal [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

Revise la información completa de prescripción para el inhibidor de aromatasa o fulvestrant para modificaciones de dosis relacionadas con insuficiencia hepática.

11.7 Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ($CrCl > 15$ mL/min). En base a un análisis farmacocinético en sujetos con diversos grados de función renal, la exposición total a palbociclib (ABC_{INF}) aumentó en un 39%, 42% y 31% con leve ($60 \text{ mL/min} \leq CrCl < 90 \text{ mL/min}$), moderada ($30 \text{ mL/min} \leq CrCl < 60 \text{ mL/min}$) y grave ($CrCl < 30 \text{ mL/min}$) insuficiencia renal, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. La exposición máxima a palbociclib ($C_{m\acute{a}x}$) aumentó en un 17%, 12% y 15% para la insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis [ver *Farmacología Clínica* (13.3)].

12. SOBREDOSIS

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

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

Palbociclib es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y la CDK4/6 son posteriores a varias vías de señalización que llevan a la proliferación celular. *In vitro*, el palbociclib redujo la proliferación celular de las líneas celulares del cáncer de mama con receptor de estrógeno (ER)-positivo al bloquear la progresión de la célula de G1 a la fase S del ciclo celular. El tratamiento de las líneas celulares del cáncer de mama, con la combinación de palbociclib y antiestrógenos, genera una disminución de la fosforilación de la proteína de retinoblastoma (Rb), lo que produce una disminución en la expresión y señalización de E2F y una mayor detención del crecimiento en comparación con el tratamiento con cada medicamento solo. El tratamiento *in vitro* de las líneas celulares del cáncer de mama con ER-positivos, con la combinación de palbociclib y antiestrógenos, provoca un aumento de la senescencia celular en comparación con cada fármaco solo, que se mantuvo por hasta 6 días posterior a la suspensión de palbociclib y fue mayor si el tratamiento con antiestrógenos se continuó. Los estudios *in vivo* que utilizan un modelo xenotrasplante de cáncer de mama con ER-positivo derivado de un paciente demostraron que la combinación de palbociclib y letrozol aumentó la inhibición de la fosforilación de Rb, la señalización posterior y el crecimiento del tumor en comparación con cada medicamento solo.

Las células mononucleares de la médula ósea en humanos tratados con palbociclib en presencia o ausencia de un antiestrógeno *in vitro* no se volvieron senescentes y reanudaron su proliferación después de la suspensión de

palbociclib.

13.2 Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de palbociclib sobre el intervalo QT corregido en la frecuencia cardíaca (QTc) mediante electrocardiogramas (ECGs) de tiempo comparado, evaluando el cambio desde la línea base y los correspondientes datos farmacocinéticos en 77 pacientes con cáncer de mama. Palbociclib no tuvo un gran efecto sobre la QTc (es decir, >20ms) a 125 mg una vez al día para 21 días consecutivos seguidos de 7 días de tratamiento para incluir un ciclo completo de 28 días.

13.3 Farmacocinética

Se caracterizó la farmacocinética (PK) del palbociclib en pacientes con tumores sólidos, incluido el cáncer de mama avanzado, y en sujetos sanos.

Absorción

Generalmente se observa la concentración media máxima ($C_{\max}$) del palbociclib entre las 6 a 12 horas (tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, $T_{\max}$), luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de IBRANCE después de una dosis oral de 125 mg es del 46%. En un rango de dosificación de 25 mg a 225 mg, el ABC y la $C_{\max}$ aumentaron proporcionalmente con la dosis en general. El estado de equilibrio se logra en el plazo de 8 días después de dosis diarias únicas repetidas. Con la administración única diaria repetida, el palbociclib se acumuló a una tasa de acumulación mediana de 2,4 (rango 1,5 a 4,2).

Efecto con Alimentos: La absorción y la exposición de palbociclib fueron muy bajas en aproximadamente 13% de la población en estado de ayuno. La ingesta de alimentos aumentó la exposición de palbociclib en este pequeño subgrupo de la población, pero no alteró la exposición del palbociclib en el resto de la población en términos clínicamente relevantes. Por eso, la ingesta de alimentos redujo la variabilidad entre sujetos de la exposición del palbociclib, lo que respalda la administración de IBRANCE con alimentos. En comparación con IBRANCE administrado en estado de ayuno por la noche, el área promedio bajo la curva concentración-tiempo de la población desde cero al infinito (ABC_{INF}) y la $C_{\max}$ de palbociclib aumentaron en 21% y 38%, respectivamente, cuando se lo administró con alimentos altos en grasa y calorías (casi entre 800 y 1000 calorías con 150, 250 y 500 a 600 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente), en 12% y 27%, respectivamente, cuando se lo administró con alimentos bajos en grasa y calorías (aproximadamente entre 400 y 500 calorías con 120, 250 y 28 a 35 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente), y en 13% y 24%, respectivamente, cuando se dieron alimentos moderados en grasa y cantidad habitual de calorías (casi entre 500 y 700 calorías con 75 a 105, 250 a 350 y 175 a 245 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente) 1 hora antes y 2 horas después de la dosis de IBRANCE.

Distribución

La unión del palbociclib con proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente 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* aumento de forma incremental con el empeoramiento de la función hepática. No hubo una tendencia obvia en el promedio de palbociclib f_u en el plasma humano *in vivo* con el empeoramiento de la función renal. El volumen de distribución geométrico medio aparente de distribución (V_z/F) fue de 2583 L con un coeficiente de variación (CV) de 26%.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que el palbociclib sufre metabolización hepática en humanos. Después de la administración oral de una dosis única de 125 mg de [^{14}C] palbociclib a humanos, las vías metabólicas primarias para el palbociclib incluyeron la oxidación y sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. El palbociclib fue la entidad más importante derivada de un medicamento en circulación en el plasma (23%). 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 la excreta. El palbociclib se metabolizó ampliamente como medicamento inalterado, lo que representa el 2,3% y el 6,9% de

radiactividad en heces y orina, respectivamente. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el componente relacionado con el medicamento más importante, ya que representó el 26% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas y las enzimas de SULT recombinantes indicaron que CYP3A y SULT2A1 se encuentran principalmente involucrados en el metabolismo del palbociclib.

Eliminación

La eliminación oral geométrica media observada (CL/F) del palbociclib fue de 63,1 L/h (29% CV) y la vida media de eliminación del plasma media ($\pm$ desviación estándar) fue de 29 (± 5) horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. En 6 sujetos masculinos sanos a quienes se administró una única dosis oral de [14 C] palbociclib, se recuperó una mediana de 91,6% de la dosis radioactiva total administrada en 15 días; las heces (74,1% de la dosis) constituyeron la principal vía de excreción, con un 17,5% de la dosis recuperada en la orina. La mayor parte del material se excretó como metabolitos.

Edad, Sexo y Peso Corporal

En función de un análisis de farmacocinética poblacional en 183 pacientes con cáncer (50 pacientes de sexo masculino y 133 femenino, con edades entre los 22 y 89 años y con un peso corporal entre los 37,9 kg y 123 kg), el sexo no tuvo efectos sobre la exposición del palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron un efecto clínico importante en dicha exposición.

Población Pediátrica

No se ha evaluado la farmacocinética de IBRANCE en pacientes de <18 años de edad.

Insuficiencia hepática

Los datos de un ensayo farmacocinético en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática indican que el ABC_{INF} no unido de palbociclib disminuyó un 17% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y aumentó en un 34% y 77% en sujetos con trastorno moderado (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh) insuficiencia hepática, respectivamente, en relación con los sujetos con función hepática normal. La $C_{m\acute{a}x}$ del palbociclib no unido aumentó en un 7%, 38% y 72% para la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con los sujetos con función hepática normal. Además, en base a un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 183 pacientes, en donde 40 pacientes tenían insuficiencia hepática leve según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, *por sus siglas en inglés*) (bilirrubina total $\leq$ LSN y AST $>$ LSN, o bilirrubina total $>1,0$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición de palbociclib, apoyando aún más los hallazgos del estudio dedicado a la insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Los datos de un ensayo farmacocinético en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal indican que el ABC_{INF} de palbociclib aumentó en un 39%, 42% y 31% con leve ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), moderado ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) y severa ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) insuficiencia renal, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. La exposición máxima a palbociclib ($C_{m\acute{a}x}$) aumentó en un 17%, 12% y 15% para la insuficiencia renal leve, moderada y severa, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. Además, en base a un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 183 pacientes en los que 73 pacientes tenían insuficiencia renal leve y 29 pacientes tenían insuficiencia renal moderada, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición de palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis.

Interacciones Medicamentosas

Los datos *in vitro* indican que la CYP3A y la enzima SULT2A1 de SULT están principalmente involucradas en el metabolismo del palbociclib. Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A luego de una dosificación diaria de 125 mg en humanos en estado de equilibrio. *In vitro*, el palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Inhibidores de CYP3A: Los datos de un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N= 12) indican que la coadministración de varias dosis diarias de itraconazol 200 mg con una dosis única de IBRANCE 125 mg aumentaron el ABC_{INF} y la $C_{m\acute{a}x}$ del palbociclib en alrededor de 87% y 34%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE 125 mg administrada sola [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

Inductores de CYP3A: Los datos de un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N= 15) indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina de 600 mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de IBRANCE de 125 mg disminuyeron el ABC_{INF} y $C_{m\acute{a}x}$ del palbociclib en alrededor de 85% y 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE 125 mg administrada sola. Los datos de un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N= 14) indican que la coadministración de varias dosis diarias de modafinilo 400 mg, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de IBRANCE 125 mg disminuyeron el ABC_{INF} y $C_{m\acute{a}x}$ del palbociclib en alrededor de 32% y 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE 125 mg administrada sola [ver *Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

Sustratos de CYP3A: Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A luego de una dosificación diaria de 125 mg en humanos en estado de equilibrio. En un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N=26), la coadministración de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE aumentó los valores de ABC_{INF} y $C_{m\acute{a}x}$ en 61% y 37%, respectivamente, en comparación a la administración de midazolam solo [ver *Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

Medicamentos que elevan el pH Gástrico: En un ensayo de interacciones medicamentosas con sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de 125 mg de IBRANCE con varias dosis de inhibidores de bomba de protones (PPI) rabeprazol en sujetos alimentados disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ del palbociclib en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABC_{INF} (disminución del 13%), cuando se lo comparó con una dosis única de IBRANCE administrada sola. Dado el efecto reducido sobre el pH gástrico de antagonistas del receptor de H₂ y los antiácidos locales en comparación con los PPI (inhibidores de la bomba de protones, por sus siglas en inglés), se espera que sea mínimo el efecto de estos tipos de agentes que reducen el ácido sobre la exposición del palbociclib en sujetos alimentados. En sujetos alimentados no se evidencia ningún efecto con importancia clínica de los PPI, antagonistas del receptor de H₂ o antiácidos locales sobre la exposición a palbociclib. En otro estudio con sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de IBRANCE con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABC_{INF} y la $C_{m\acute{a}x}$ en 62% y 80%, respectivamente, cuando se la comparó con una dosis única de IBRANCE administrada sola.

Letrozol: Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no había interacciones medicamentosas entre el palbociclib y el letrozol cuando se coadministraron los 2 medicamentos.

Fulvestrant: Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no había una interacción medicamentosa de importancia clínica entre palbociclib y fulvestrant cuando se coadministraron los 2 medicamentos.

Goserelin: Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no había una interacción medicamentosa de importancia clínica entre palbociclib y goserelin cuando se coadministraron los 2 medicamentos.

Anastrozol o Exemestano: No se dispone de datos clínicos para evaluar las interacciones medicamentosas entre anastrozol o exemestano y palbociclib. No se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa entre anastrozol o exemestano y palbociclib basándose en análisis de los efectos del anastrozol, el exemestano y el palbociclib o por vías metabólicas o sistemas transportadores.

Efecto del Palbociclib sobre los Transportadores: Las evaluaciones *in vitro* indicaron que el palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento, el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 en concentraciones con importancia clínica. Palbociclib *in vitro*, a la dosis propuesta, tiene el potencial de inhibir la OCT1 en concentraciones clínicamente relevantes, así como el potencial de inhibir la glicoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el tracto gastrointestinal.

Efecto de los Transportadores sobre el Palbociclib: Según los datos *in vitro*, es improbable que el transporte mediado por P-gp y BCRP influya el alcance de la absorción oral del palbociclib en dosis terapéuticas.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

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

Palbociclib fue aneugénico en células de Ovario de Hámster Chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho a dosis ≥ 100 mg/kg/día durante 3 semanas. Palbociclib no fue mutagénico en un ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro* (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*.

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

Los efectos adversos de palbociclib sobre la función reproductiva masculina y la fertilidad se observaron en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y perros y en un estudio de fertilidad masculina en ratas. En estudios de toxicología de dosis repetidas, los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, epidídimo, próstata y vesícula seminal a ≥ 30 mg/kg/día en ratas y $\geq 0,2$ mg/kg/día en perros incluyeron disminución del peso de órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, desechos celulares intratubulares y disminución de la secreción. Se observó reversibilidad parcial de los efectos de los órganos reproductivos masculinos en la rata y el perro después de un período de 4 y 12 semanas sin dosis, respectivamente. Estas dosis en ratas y perros dieron como resultado aproximadamente ≥ 10 y 0,1 veces, respectivamente, la exposición [ABC] en humanos a la dosis recomendada. En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas macho, palbociclib no causó efectos en el apareamiento, pero resultó en una ligera disminución en la fertilidad en asociación con una menor motilidad espermática y densidad a 100 mg/kg/día con niveles de exposición proyectados [ABC] de 20 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada.

15. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

Desconocido.

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Lista de excipientes

IBRANCE 75 mg, 100 mg y 125 mg Cápsulas.

Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Glicolato sódico de almidón (Tipo A), Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio.

16.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

16.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

16.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

16.5 Naturaleza y contenido del envase

IBRANCE 75 mg, 100 mg y 125 mg Cápsulas.

Frasco de polietileno de alta densidad color blanco x 21 cápsulas.

16.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – ALEMANIA.

LLD_Per_USPI_LAB-0723-10.0_8Sep2023_v1