

Ref.: MT769552/16

Reg. I.S.P. N° F-21926/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 75 ~~MG~~ mg
IBRANCE CÁPSULAS 100 ~~MG~~ mg
IBRANCE CÁPSULAS 125 ~~MG~~ mg
(PALBOCICLIB)

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
07 OCT 2016	
N° Ref.:	MT769552/16
N° Registro:	F-21926/15
Firma Profesional:	

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

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA^{1,2}

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.⁴

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

IBRANCE está indicado en combinación con la terapia endocrina ~~letrozol~~ para ~~tratar a~~ mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metástasico con receptor de ~~estrógeno~~ hormona (ERHR) positivo, de y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo; ~~como tratamiento inicial endocrino para su enfermedad metastásica.~~

- con letrozol como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas
- con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**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 días⁵ ~~en combinación con letrozol de 2,5 mg una vez al día, administrado continuamente durante el ciclo de 28 días.~~

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

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada por vía intramuscular los días 1, 15 y 29 y una vez al mes en lo sucesivo. Consulte la información completa para prescripción de fulvestrant.

IBRANCE debe ser ingerido con alimentos.⁶ 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.

Antes del inicio, y durante el tratamiento con la combinación de palbociclib más fulvestrant, las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) de acuerdo con la práctica clínica local.

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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Tabla 1. Modificaciones de las Dosis Recomendadas para IBRANCE en caso de Eventos Adversos⁷

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

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

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

Monitoree el hemograma antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE y al comenzar cada uno de los ciclos, así como también el Día 14 de los primeros 2 ciclos y según la indicación clínica.	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^b	No se requiere ajuste de la dosis. Día 1 del ciclo: Suspenda la administración de IBRANCE, repita el monitoreo del recuento sanguíneo completo en el plazo de 1 semana. • Si se produce una recuperación hasta el Grado ≤ 2, reanude administración con la <i>misma dosis</i>. • Si es un Grado 3, posponga el inicio del siguiente ciclo hasta la recuperación del Grado ≤ 2. Reanude con la misma dosis. • Si es un Grado 4, posponga el inicio del siguiente ciclo hasta la recuperación del Grado ≤ 2. Reanude la administración con la dosis inferior siguiente. Día 14 de los primeros 2 ciclos: Continúe la administración de IBRANCE con la dosis actual. Repita el hemograma el Día 21. • Si en el día 21 es un Grado 3, comience los ciclos posteriores con la misma dosis. • Si en el día 21 es un Grado 4, comience los ciclos posteriores con la dosis inferior siguiente. Considere una reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia recurrente Grado 3 en los ciclos posteriores. Considere repetir el monitoreo de hemograma completo una semana después. No inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Neutropenia ANC Grado 3 (<1000 a $500/\text{mm}^3$) + Fcon fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	Suspenda IBRANCE y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^b	Suspenda IBRANCE y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 . Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según Versión 4.0 de CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC $< \text{LLN}$ - $1500/\text{mm}^3$; Grado 2: ANC 1000 - $< 1500/\text{mm}^3$; Grado 3: ANC 500 - $< 1000/\text{mm}^3$; Grado 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$).

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

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

^a La tabla aplica a todas las reacciones hematológicas adversas a excepción de la linfopenia (a menos que se asocie con eventos clínicos, p. ej. ejemplo, las infecciones oportunistas). 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.

^b 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

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser de: - Grado ≤ 1 - Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según la Versión 4.0 de CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

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

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años (consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).^{8,9}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IBRANCE en niños o adolescentes de ≤ 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).^{11,12}

Deterioro renal: No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (eliminación de creatinina [CrCl] ≥ 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).^{13,14}

4.3. Contraindicaciones

Ninguna.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**Neutropenia**

En estudios clínicos con IBRANCE se observó una disminución en los recuentos de neutrófilos. Se informaron recuentos disminuidos de neutrófilos de Grado 3 (57%) o 4 (5%) en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol en el estudio clínico aleatorizado (Estudio 1), mientras que el recuento disminuido de neutrófilos de Grado 3 (53,2%) o de Grado 4 (9,1%) se observó en los pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant en el Estudio 2.^{176,177} ~~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).~~¹⁸

La neutropenia fue el evento adverso más frecuentemente informado en el Estudio 1 (74,7%)²² y el Estudio 2 (61,4%)¹⁴².

En los Estudios 1 y 2, ~~El~~ el tiempo mediano al primer episodio de neutropenia de cualquier grado según los datos de laboratorio fue de 15 días (13-117 días y 13-140 días respectivamente).^{17,18} y ~~La~~ la duración mediana de neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días (consulte la Sección 4.8 Reacciones adversas).^{19,144}

~~Se han informado eventos de~~ La neutropenia febril se ha informado en el 0,6% de los pacientes que recibieron palbociclib en combinación con fulvestrant en el Estudio 2.¹⁴⁵

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

No se informóLa neutropenia febril ~~no se informó en el programa clínico de IBRANCE,~~
~~aunque no se han observado casos de neutropenia febril en el Estudio 1.~~^{137,138}

Se informó neutropenia febril en aproximadamente el 1% de los pacientes expuestos a IBRANCE en el programa clínico general.¹⁴⁶

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~~ 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 (consulte la Sección 4.42, Tabla 2).

Infecciones

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

Se han informado infecciones de cualquier grado en una tasa más elevada de pacientes tratados con IBRANCE más letrozol en el Estudio 1 y en pacientes tratados con IBRANCE más fulvestrant en el Estudio 2 en comparación con pacientes tratados ~~con letrozol solo~~, en el grupo comparativo respectivo. ~~Estudio 1.~~ Las infecciones de Grado 3 o 4 se dieron en el 52,6% de los pacientes tratados con IBRANCE en cualquier combinación.¹⁴⁷ ~~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).^{20,21,22,23,24,25,26,27,28,29}

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.^{33,125}

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mgEfecto 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_{inf}) y la exposición máxima (C_{max}) aproximadamente en un 87% y un 34%, respectivamente, en relación con una sola dosis de palbociclib de 125 mg administrado solo.^{126,127} 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, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, ~~verapamil~~, voriconazol, y toronja o jugo de toronja.³⁰

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, un potente inductor de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125 mg disminuyó el AUC_{inf} y la C_{max} del palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125 mg administrado solo.³¹ Los datos de un ensayo sobre interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N= 14) indican que la coadministración de dosis múltiples diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, con una dosis única de 125 mg de IBRANCE disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max} de palbociclib un 32% y 11%, respectivamente, en relación con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE administrada sola.

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

La coadministración de un inductor moderado de la CYP3A (modafinilo) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en sujetos sanos en un 32%.¹⁷⁸ Los inductores moderados del CYP3A (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) se pueden administrar en forma concurrente con IBRANCE cuando no pueda evitarse. No son necesarios los ajustes de la dosificación.

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 del inhibidor de la bomba de protones (PPI) en sujetos alimentados disminuyó la C_{max} 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.¹²¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

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.^{97,122,123}

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_{max} de palbociclib 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.¹²⁸

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

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.³³ En un estudio de interacciones medicamentosas-DDI en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del AUC_{inf} y la C_{max} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.³³

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.³⁰

Interacciones medicamentosas entre palbociclib y letrozol

Letrozol: Los datos de un estudio clínico ~~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.^{38,39,129}

Fulvestrant: Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre palbociclib y fulvestrant al coadministrar ambos medicamentos.¹⁷⁹

Goserelina: Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre palbociclib y goserelina al coadministrar ambos medicamentos.¹⁷⁹

Efecto de tamoxifeno en la exposición a palbociclib

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de ~~interacciones medicamentosas~~ DDI 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.⁴¹

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.³⁰

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**Fertilidad**

En estudios no clínicos, no se presentaron efectos en el ciclo estral (ratas hembra) ni el apareamiento en ratas hembra.⁴² 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.⁴³

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg****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.⁴⁴ 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.⁴⁵

4.8. Reacciones adversas

~~En el Estudio 1, se evaluó la~~El perfil de seguridad de IBRANCE se basa en datos de 2 estudios aleatorizados: ~~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 en el Estudio 1 y un total de 521 pacientes con cáncer de mama metastásico con HR positivo, HER2 negativo aleatorizados 2:1 para recibir la combinación de palbociclib más fulvestrant o placebo más fulvestrant en el Estudio 2. ~~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.~~^{46,47}

~~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.~~^{48,49,50,51}

Se produjeron reducciones de dosis a causa de ~~una~~cualquier reacción adversa (según la lista de la Tabla 4) de cualquier grado en el 3615,2% de los pacientes que recibieron IBRANCE en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, en el Estudio 1 y el Estudio 2.¹⁴⁸ ~~palbociclib más letrozol.~~^{52,53} ~~No se permitió una reducción de dosis para letrozol en el Estudio 1.~~

La interrupción permanente ~~debido~~ asociada con ~~a~~una reacción adversa ocurrió en ~~7 de 83~~ (3,38%) de pacientes que recibieron IBRANCE ~~palbociclib más letrozol y~~ en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados, en el Estudio 1 y el Estudio 2.¹⁴⁹ ~~2 de 77~~ (2,6%) ~~pacientes que recibieron letrozol solo.~~^{54,55}

Los datos de reacciones adversas al medicamento (RAM) informados a continuación se basan en las RAM combinadas del Estudio 1 y del Estudio 2.¹⁴⁷

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento Combinadas Informadas para Pacientes que Recibieron Palbociclib en los Estudios Clínicos Aleatorizados 1 y 2 (N = 428): Frecuencia y Grados de Severidad Agregados¹⁴⁷

Grupo de Órganos y Sistemas Frecuencia Término Preferido ^a	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e Infestaciones			
<i>Muy Comunes</i>			
Infecciones ^b	167 (39,0)	9 (2,1)	2 (0,5)
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático			
<i>Muy Comunes</i>			
Neutropenia ^c	335 (78,3)	226 (52,8)	35 (8,2)
Leucopenia ^d	195 (45,6)	103 (24,1)	2 (0,5)
Anemia ^c	122 (28,5)	12 (2,8)	1 (0,2)
Trombocitopenia ^f	86 (20,1)	8 (1,9)	2 (0,5)
<i>Poco común</i>			
Neutropenia febril	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0,0)
Trastornos oculares			
<i>Comunes</i>			
Visión borrosa	19 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aumento del lagrimeo	18 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ojo seco	10 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
<i>Muy Comunes</i>			
Disminución del apetito	61 (14,3)	4 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso			
<i>Comunes</i>			
Disgeusia	28 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
<i>Comunes</i>			
Epistaxis	28 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales			
<i>Muy Comunes</i>			
Estomatitis ^g	108 (25,2)	2 (0,5)	0 (0,0)
Náuseas	125 (29,2)	2 (0,5)	0 (0,0)
Diarrea	83 (19,4)	3 (0,7)	0 (0,0)
Vómitos	65 (15,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos			
<i>Muy comunes</i>			
Erupción ^h	55 (12,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Alopecia	69 (16,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Común</i>			
Piel seca	23 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			
<i>Muy común</i>			
Fatiga	165 (38,6)	11 (2,6)	2 (0,5)
<i>Frecuente</i>			
Astenia	34 (7,9)	2 (0,5)	0 (0,0)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento Combinadas Informadas para Pacientes que Recibieron Palbociclib en los Estudios Clínicos Aleatorizados 1 y 2 (N = 428): Frecuencia y Grados de Severidad Agregados¹⁴⁷

Grupo de Órganos y Sistemas	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Frecuencia	n (%)	n (%)	n (%)
Término Preferido ^a			
Pirexia	39 (9,1)	1 (0,2)	0 (0,0)

N/n= cantidad de pacientes.

Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$).

- a. Los términos preferidos (TP) se enumeran de acuerdo con el MedDRA 17.1.
- b. INFECCIONES incluye a cualquier TP informado que sea parte de las Infecciones e infestaciones de la Clasificación de Órganos y Sistemas.
- c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.
- d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.
- e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución del hematocrito.
- f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.
- g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Quelitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración de la boca, Inflamación de la mucosa, Dolor oral, Malestar bucofaringeo, Dolor bucofaringeo, Estomatitis.
- h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción maculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme.

Las reacciones adversas al medicamento más comunes de cualquier grado informadas en $>10\%$ de los pacientes ~~del grupo de~~ que recibieron palbociclib ~~más letrozol fueron en~~ cualquier combinación fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, ~~infección de las vías respiratorias superiores*, náuseas,~~ estomatitis, trombocitopenia, ~~disminución del apetito~~ diarrea, alopecia, vómitos, ~~astenia~~ ¹⁴⁷disminución del apetito y erupción. ^{56,57}~~neuropatía periférica* y epistaxis~~ (*términos agrupados definidos en la Tabla 4).

En conjunto, se informó neutropenia de cualquier grado en 335 (78,3%) pacientes que recibieron IBRANCE en cualquier combinación; la neutropenia de Grado 3 se informó en 226 (52,8%) pacientes y la neutropenia de Grado 4 se informó en 35 (8,2%) pacientes (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de administración).¹⁴⁷

La reacción adversa grave al medicamento más frecuentemente informada en los pacientes que recibían palbociclib más letrozol fue diarrea (2,4%).^{58,59}

~~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~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

neutropenia de Grado 4 en 5 (6,0%) pacientes (consulte la Sección 4.4 Advertencias y precauciones de uso).^{16,60}

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

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 Añadidos⁵⁷

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 ^a	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 ^b	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 ^c	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			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Clasificación de órganos y sistemas	Todos los Grados	Grado 3	Grado 4
Frecuencia	n (%)	n (%)	n (%)
Término Preferido			
Fatiga	34 (41,0)	2 (2,4)	2 (2,4)
Astenia	11 (13,3)	2 (2,4)	0 (0,0)
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 $< 1/1000$).

^a— 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.

^b— La neuropatía periférica incluye los siguientes PT: Neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica.

^c— 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.

*— 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^{56,57}

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 ^a	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 ^b	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
Trastornos Gastrointestinales						
Estomatitis ^c	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 ^d	N/A	N/A	2,6 ^e	N/A	N/A

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Clasificación por órganos y sistemas

Término-Preferido	Palbociclib + Letrozol (N=83)			Letrozol Solo (N=77)		
	Todos los	Grado 3	Grado 4	Todos los	Grado 3	Grado 4
	Grados			Grados		
	%	%	%	%	%	%
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

^a 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.

^b La neuropatía periférica incluye los siguientes PT: Neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica.

^c 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.

^d Eventos de Grado 1: 20,5%; eventos de Grado 2: 1,2%.

^e 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.

La reacción adversa grave al medicamento más frecuentemente informada en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant fueron infecciones (2%)¹⁵⁰.

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 6.⁶³ 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 progresión de la célula de G1 a la fase S del ciclo celular.⁶⁴ 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.⁶⁵ 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

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.⁶⁵

*Eficacia clínica*Estudio 1: IBRANCE en combinación con letrozol

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.^{46,66,67}

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).⁶⁸

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Los datos demográficos y las características basales de las pacientes en general estaban equilibrados entre los grupos del estudio, en términos de edad, raza, lugares de la enfermedad, etapa y tratamiento anteriores. En la Tabla 5 a continuación, se presenta un resumen detallado de las características demográficas e iniciales, tal como se muestra en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 5. Resumen de los Datos Demográficos y las Características Basales por Tratamiento – Estudio 1 (Población con Intención de Tratar [HDT])^{69,70,71,72,73}

Parámetro	Palbociclib + Más 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)
Etapa de la enfermedad actual [n (%)]		
Etapa IIIB (avanzada localmente)	2 (2,4)	1 (1,2)
Etapa IV (metastásica)	82 (97,6)	80 (98,8)
Tratamiento sistémico anterior [n (%)]		
No	44 (52,4)	37 (45,7)
Sí	40 (47,6)	44 (54,3)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Parámetro	Palbociclib +Más Letrozol (nN = 84)	Letrozol (nN = 81)
Quimioterapia [n (%)]	34 (40,5)	37 (45,7)
Antraciclina	26 (31,0)	25 (30,9)
Taxanos	12 (14,3)	14 (17,3)
Otro	34 (40,5)	37 (45,7)
Tratamiento antihormonal [n (%)]	27 (32,1)	28 (34,6)
Tamoxifeno	24 (28,6)	24 (29,6)
Inhibidor de la aromataasa	14 (16,7)	12 (14,8)
Anastrozol	8 (9,5)	11 (13,6)
Exemestano	4 (4,8)	2 (2,5)
Letrozol	2 (2,4)	1 (1,2)
Otro	2 (2,4)	0

* En función de la aleatorización

Abreviaturas: ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este; Máx= máximo; Mín= mínimo; N/n= cantidad de pacientes.

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).

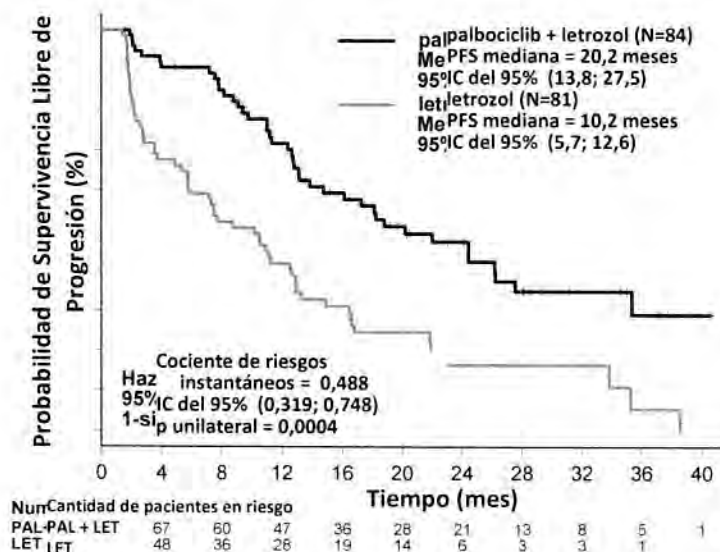
La PFS mediana para los pacientes del grupo de palbociclib más letrozol fue de 20,2 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 13,8-27,5) y 10,2 meses (IC del 95%: 5,7-12,6) para los pacientes del grupo de letrozol solo. El cociente de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) observado fue 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.^{74,75}

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 100 mg

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



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.^{75,77,78,79,80,81,82,83,84}

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 unilateral de = 0,0286) a favor del palbociclib más letrozol.^{74,85}

La combinación de palbociclib más letrozol produjo mejores tasas de respuesta objetiva (OR) en la población con intención de tratar (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 unilateral = 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]; 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.^{86,87,88}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

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.^{74,89}

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.^{74,90}

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.⁹¹

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.^{74,91}

Estudio 2: IBRANCE en combinación con fulvestrant

Se evaluó la eficacia de palbociclib en combinación con fulvestrant frente a placebo más fulvestrant en un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, doble-ciego, en grupos paralelos (Estudio 2) realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado HR positivo y HER2 negativo, sin importar su estado menopáusico, cuya enfermedad progresó después de un tratamiento endocrino anterior.¹⁵¹

Se aleatorizó a un total de 521 mujeres pre/posmenopáusicas 2:1 a palbociclib más fulvestrant o a placebo más fulvestrant y dicha aleatorización se estratificó por sensibilidad documentada al tratamiento hormonal previo, estado menopáusico al ingresar al estudio (pre/perí frente a posmenopáusico) y presencia de metástasis viscerales.¹⁵²

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el deterioro sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o el retiro del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre grupos de tratamiento.¹⁵²

Las pacientes estuvieron equilibradas con respecto a los datos demográficos iniciales y las características de pronóstico entre el grupo de IBRANCE más fulvestrant y el grupo de placebo más fulvestrant. La mayoría de las pacientes en cada grupo de tratamiento eran blancas, <65 años de edad, tenían sensibilidad documentada al tratamiento hormonal previo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

y eran posmenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento había recibido un régimen de quimioterapia anterior. Más de la mitad tuvo un estado funcional ECOG de 0, metástasis viscerales, y había recibido más de 1 régimen hormonal previo para el diagnóstico primario.^{153,154,155,156}

Tabla 6. Resumen de las Características Demográficas e Iniciales por Tratamiento: Estudio 2 (Población con Intención de Tratar)^{153,154,155,156}

Parámetro	Palbociclib Más Fulvestrant (N = 347)	Placebo Más Fulvestrant (N = 174)
Edad (años)		
Mediana (mín., máx.)	57 (30, 88)	56 (29, 80)
<65 [n (%)]	261 (75,2)	131 (75,3)
≥65 [n (%)]	86 (24,8)	43 (24,7)
Estado funcional ECOG, [n (%)]		
0	207 (59,7)	115 (66,1)
1	140 (40,3)	59 (33,9)
Sensibilidad documentada al tratamiento hormonal previo ^a [n (%)]		
Sí	274 (79,0)	136 (78,2)
No	73 (21,0)	38 (21,8)
Metástasis viscerales ^a [n (%)]		
Sí	206 (59,4)	105 (60,3)
No	141 (40,6)	69 (39,7)
Estado menopáusico ^{a,b} [n (%)]		
Pre/Peri	72 (20,7)	36 (20,7)
Pos	275 (79,3)	138 (79,3)
Tratamientos sistémicos anteriores [n (%)]		
No	0	0
Sí	347 (100)	174 (100)
Cantidad de regímenes		
1	71 (20,5)	39 (22,4)
2	106 (30,5)	56 (32,2)
3	98 (28,2)	35 (20,1)
>3	72 (20,7)	44 (25,3)
Régimen de quimioterapia anterior para el diagnóstico primario		
No	96 (27,7)	36 (20,7)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Sí	251 (72,3)	138 (79,3)
Régimen hormonal anterior para el diagnóstico primario		
1	133 (38,3)	77 (44,3)
>1	214 (61,7)	97 (55,7)

Abreviaturas: ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo del Este);

Máx= máximo; Mín= mínimo; N/n= cantidad de pacientes.

a. En función de la aleatorización.

b. Estado posmenopáusico definido por al menos 1 de los siguientes criterios: 1) ≥ 60 años de edad; 2) < 60 años y cese de las menstruaciones regulares por al menos 12 meses consecutivos sin otra causa patológica o fisiológica, y nivel de estradiol sérico y de hormona folículo estimulante (FSH) dentro del rango de referencia del laboratorio para mujeres posmenopáusicas; 3) ooforectomía bilateral documentada; o 4) insuficiencia ovárica médicamente confirmada. Estado de pre/perimenopausia definido por la falta de cumplimiento de los criterios para mujeres posmenopáusicas.

El criterio primario de valoración del estudio fue la PFS evaluada por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1. Los análisis ilustrativos de la PFS se basaron en una Revisión de Radiología Central Independiente. Los criterios de valoración secundarios incluyeron OS, ORR, CBR, duración de la respuesta, seguridad, cambio en la calidad de vida (QoL) y punto final compuesto por el tiempo hasta el deterioro (TTD). La QoL se midió con el estado de salud global/puntaje de QoL del cuestionario QLQ-C30 de la EORTC y se evaluó con el modelo de medidas repetidas de efectos mixtos según lo preespecificado en el Estudio 2.¹⁵⁷

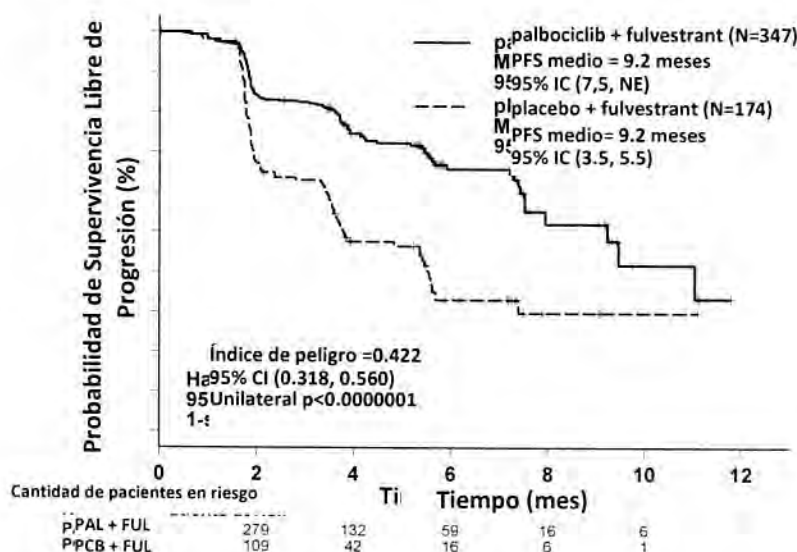
El estudio cumplió con el criterio primario de valoración de prolongar la PFS en función de la evaluación del investigador en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS planeados en el análisis final; los resultados sobrepasaron el límite en relación con la eficacia ($\alpha = 0,00135$) especificado previamente de Haybittle-Peto, lo que demuestra una prolongación de importancia estadística de la PFS y un efecto del tratamiento de importancia clínica.¹⁵⁸

La mediana de la PFS fue de 9,2 meses (IC del 95%: 7,5 no estimable [NE]) en el grupo de palbociclib más fulvestrant y de 3,8 meses (IC del 95%: 3,5-5,5) en el grupo de placebo más fulvestrant. El HR observado del análisis estratificado fue de 0,422 (IC del 95%: 0,318-0,560; valor p unilateral $< 0,000001$) a favor de palbociclib más fulvestrant.¹⁵⁸

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión (en Función de la Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar): Estudio 2^{158,159}



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

Tabla 7. Resultados de Eficacia – Estudio 2 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)^{158,174,175,180,181,182,183,184,185,186,187,188}

	Último Análisis (2014.12.05 Fecha límite)		Análisis Actualizado (2015.03.16 Fecha límite)	
	IBRANCE más fulvestrant (N=347)	Placebo más fulvestrant (N=174)	IBRANCE más fulvestrant (N=347)	Placebo más fulvestrant (N=174)
Supervivencia Libre de Progresión				
Cantidad de Eventos de PFS (%)	102 (29,4%)	93 (53,4%)	145 (41,8%)	114 (65,5%)
Cociente de riesgo instantáneo (IC del 95%) y valor p	0,422 (0,318-0,560), p = 0,000001		0,461 (0,360-0,591), p = 0,000001	
PFS mediana [meses] (IC del 95%)	9,2 (7,5-NE)	3,8 (3,5-5,5)	9,5 (9,2-11,0)	4,6 (3,5-5,6)
ORR	10,4%	6,3%	19,0%	8,6%
ORR (enfermedad cuantificable)	13,4%	8,0%	24,6%	10,9%
CBR	34,0%	19,0%	66,6%	39,7%
DR (meses)	9,3	5,7	9,3	7,6

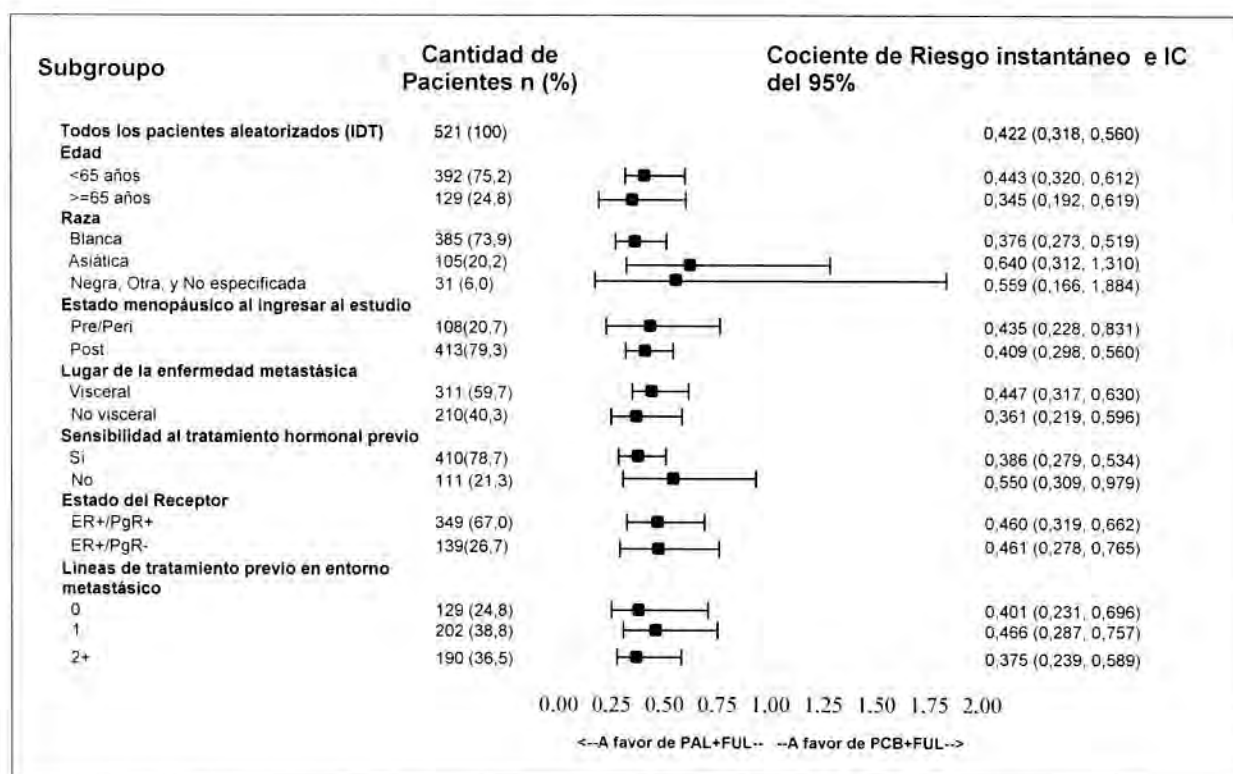
N=cantidad de pacientes; PFS=supervivencia libre de progresión; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable; ORR=índice de respuesta objetiva; CBR=respuesta de beneficio clínico; DR=duración de la respuesta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

La prolongación de la PFS en el grupo de palbociclib más fulvestrant también se demostró en los subgrupos de pacientes individuales, lo que respalda la coherencia interna de los hallazgos del beneficio de la PFS en el estudio,^{160,161} esta fue respaldada por un análisis de auditoría de BICR de muestras aleatorias realizado en aproximadamente el 40,5% (N=211) de 521 pacientes aleatorizados. El HR observado del análisis estratificado fue de 0.268 (IC del 95%: 0,158-0,455; valor p unilateral <0,000001) a favor de palbociclib más fulvestrant.^{158,162,173}

Figura 3. Gráfico de Bosque de los Análisis de Subgrupos de Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar): Estudio 2^{158,160,163,164}



Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; n= cantidad de pacientes; IDT= intención de tratar; ER+/PgR+= receptor de estrógeno-positivo/receptor de progesterona-positivo; ER+/PgR- = receptor de estrógeno-positivo/receptor de progesterona negativo; FUL= fulvestrant; PAL= palbociclib; PCB= placebo.

La combinación de palbociclib más fulvestrant también tuvo como resultado tasas de OR y CBR mejoradas en comparación con fulvestrant solo (10,4% frente a 6,3%; valor p unilateral = 0,0791; y 34,0% frente a 19,0%, valor p unilateral = 0,0002, respectivamente) según lo evaluado por los investigadores.^{174,175}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

La tasa de respuesta general en pacientes con una enfermedad mensurable según la evaluación del investigador fue más alta en el grupo de palbociclib más fulvestrant en comparación con el grupo de placebo más fulvestrant (13,4% frente a 8,0%).¹⁸⁹

Hubo mujeres pre/perimenopáusicas que se inscribieron en el estudio y recibieron agonistas de goserlina LHRH por al menos 4 semanas antes y durante la duración del estudio 2.¹⁵⁴

Palbociclib más fulvestrant demostró un beneficio clínico similar en la población de pacientes pre/perimenopáusicas (HR= 0,435 [IC del 95%: 0,228 a 0,831]) y en la población posmenopáusica (HR= 0,409 [IC del 95%: 0,298 a 0,560]). De manera similar, la mediana de PFS en el grupo de palbociclib más fulvestrant fue de 9,5 meses (IC del 95%: 7,2-NE) en el ámbito pre/perimenopáusico frente a 9,2 meses (IC del 95%: 7,5-NE) en el ámbito posmenopáusico; mientras que la mediana de PFS en el grupo de placebo más fulvestrant fue de 5,6 meses (IC del 95%: 1,8-NE) en el ámbito pre/perimenopáusico frente a 3,7 meses (IC del 95%: 3,5 a 5,5) en el ámbito posmenopáusico.¹⁶⁰

Los resultados de la comparación del estado de salud global/QoL entre palbociclib más fulvestrant frente a fulvestrant más placebo mostraron una diferencia de importancia estadística que favorecía al grupo tratado con palbociclib (-0,9 [IC del 95%: -2,5 a 0,7] frente a -4,0 [IC del 95%: -6,3 a 1,7]; valor p bilateral = 0,0313). Además, una comparación en el funcionamiento emocional también mostró una diferencia de importancia estadística que favorecía al grupo con palbociclib (2,7 [IC del 95%: 1,1 a 4,3] frente a -1,9 [IC del 95%: -4,2 a 0,5] valor p bilateral=0,0016) (datos no ajustados para comparaciones múltiples).¹⁶⁵

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se caracterizó la farmacocinética (PK) de palbociclib en pacientes con tumores sólidos, incluido el cáncer de mama avanzado, y en sujetos sanos.^{130,131}

Absorción

La $C_{\text{máx}}$ media de palbociclib se observa, generalmente, entre 4 y 8 horas ($T_{\text{máx}}$) luego de la administración oral.⁹² La biodisponibilidad absoluta media de palbociclib luego de una dosis oral de 125 mg es del 46%.³¹ En el rango de dosis de 25 mg a 225 mg, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ aumentaron proporcionalmente con la dosis en general.⁹⁴ 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).⁹⁵

Efecto de los Alimentos: la absorción y exposición de palbociclib fueron muy bajas en aproximadamente el 13% de la población en ayunas.¹³⁹ La ingestión de alimentos aumentó la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población pero no alteró la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

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.¹⁴⁰

En comparación con la administración de palbociclib en condiciones de ayuno durante la noche, el AUC_{inf} y la C_{max} 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.⁹⁶

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_{max} 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.¹²¹ 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 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_{max} de palbociclib en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.^{97,128}

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.⁹⁸ El volumen geométrico medio aparente de distribución (V_z/F) fue de 2583 (26%) L.^{99,103}

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 [¹⁴C]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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

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.^{100,101,102}

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.¹⁰³ En 6 sujetos masculinos sanos a quien se les administró una sola dosis oral de [¹⁴C]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.¹⁰⁴ La excreción de palbociclib inalterado en las heces y la orina fue del 2,3%¹⁰⁵ y del 6,9%¹⁰⁶ de la dosis administrada, respectivamente.

Edad, sexo y peso corporal

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.^{8,9,107,108}

Población pediátrica

La farmacocinética de palbociclib no ha sido evaluada en pacientes ≤18 años.

Población de ancianos

De 84 pacientes que recibieron IBRANCE en el Estudio 1, 37 pacientes (44%) tenían ≥65 años de edad y 8 (10%) tenían ≥75 años de edad. De 347 pacientes que recibieron IBRANCE en el Estudio 2, 86 pacientes (24,8%) tenían ≥65 años de edad.¹⁵³ No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de IBRANCE entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

Deterioro hepático

En función de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

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).^{10,12,109}

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.^{10,13,14}

Población Japonesa

~~Los~~ Aunque los datos de un estudio de farmacología clínica 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~~ mostraban que los valores de AUC_{inf} y $\text{C}_{\text{máx}}$ de la media geométrica de palbociclib fueron un 30% y un 35% más elevados, respectivamente, en sujetos japoneses cuando se los comparó con sujetos no asiáticos.¹⁴¹, los valores de la C_{min} en estado de equilibrio de la media geométrica de palbociclib fue similar en pacientes japoneses, asiáticos (excluidos los japoneses) y no asiáticos con cáncer de mama avanzado.¹⁹⁰ ~~A pesar de los valores de AUC_{inf} y $\text{C}_{\text{máx}}$ más elevados que se informaron,~~ Además, 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.^{132,133} Por lo tanto, no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes japoneses.¹¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 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.^{110,111}

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 ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 9 veces la exposición humana [A₀BC] 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.^{43,113} 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

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.¹¹⁴

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

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 ≥ 100 mg/kg/día. El nivel de efecto no observado para la aneugenicidad fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica humana según el AUBC.¹¹⁵

Deterioro de la fertilidad

El palbociclib no afectó el apareamiento ni la ~~n-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 ninguna dosis analizada hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica humana según el ABC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductivos de hembras en estudios de toxicidad con dosis repetidas de dosis de hasta 300 mg/kg/día con exposiciones maternas sistémicas de casi 4 veces la exposición humana (AUC) en ratas la dosis recomendada.~~^{43,136}

y 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 5 y 3 veces la exposición clínica humana según el ABC, respectivamente).^{42,43} ~~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 ≥ 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.~~^{134,135}

Se considera que palbociclib tiene el potencial de deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en seres humanos de sexo masculino con base en los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal incluyeron disminución en el peso del órgano, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, baja motilidad y densidad espermática y disminución de las secreciones. Estos hallazgos se ~~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~~ observaron en ratas y/o perros en exposiciones ≥ 9 veces o subterapéuticas comparadas con dosis de 30 y 0,2 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 8 y 0,1 veces la exposición clínica humana según la basada en el AUBC, 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. No hubo efectos en el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición clínica humana basada en el ABC^{42,43,112}

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg****Toxicidad del desarrollo**

Palbociclib fue fetotóxico en ratas preñadas y teratígeno en conejas preñadas. Se observó una reducción en el peso corporal de los fetos bajo una dosis con toxicidad materna de 300 mg/kg/día en ratas (3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC); y se observó un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas, entre ellas falanges pequeñas en la extremidad anterior con dosis con toxicidad materna de 20 mg/kg/día en conejos (4 veces la exposición clínica humana basada en el ABC). Un incremento en la incidencia de una variación esquelética (mayor incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical) con ≥ 100 mg/kg/día en ratas se consideró no adversa^{43,166}.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y cubiertas de cápsula de gelatina dura.

Las cubiertas de cápsulas opacas de color anaranjado, anaranjado/caramelo y caramelo contienen gelatina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio.

La tinta de impresión contiene barniz laca (45%), dióxido de titanio, alcohol isopropílico, hidróxido de amonio 28%, propilenglicol y simeticona.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Período de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenado a no mas de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Ref.: MT769552/16

Reg. I.S.P. N° F-21926/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

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 v3v5.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 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. ~~Module 2 SCS, Section 2.7.4.1.1.1.2 Table 29~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
16. ~~Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.1.3.b~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0
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
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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

- 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. ~~Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.5.6~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
- 33. Module 5, 1012 CSR Section 13.2
- 34. ~~Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.5.2~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
- 35. ~~Module 2, Section 2.6.4.7.1.1~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
- 36. ~~Module 5, 1012 CSR Table 14.4.3.3~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
- 37. ~~Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.5.5~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 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. ~~Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.5.4~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 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~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
- 48. ~~Module 2 SCS, Section 2.7.4.1.2.2.1.2~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
- 49. ~~Module 5, 1003 CSR Section 12.2.1~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
- 50. ~~Module 5, 1003 CSR Table 14.4.1.3.1.2.b~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
- 51. ~~Module 5, 1003 CSR Table 14.4.1.3.2.2.b~~ Reference no longer applicable; removed in CDS Version 4.0.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

-
52. ~~Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.4.2.1.2~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
53. ~~Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.5.2.1.b~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
54. ~~Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.4.1.1.2~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
55. ~~Module 5, 1003 CSR Table 14.3.1.5.1.b~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
56. ~~Module 2 CO, Section 2.5.5.2.1 Table 10~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
57. ~~Module 5, 1003 SCS Table 14.3.1.8.1.4.b~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
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~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
61. ~~Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.5.1.1.2 Table 59~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
62. ~~Module 5, 1003 SCS Table 14.3.2.1.4.2.1.b~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

- 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
- 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. ~~Module 5, 1017 CSR Section 13.2~~ Referencia duplicada (ver referencia #31); eliminada en CDS Versión 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

106. Module 5, 1011 CSR Section 11.4.3
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. Module 2 NCO, Section 2.4.4.10.3~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 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~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
- ~~117. Module 5, 1038 CSR Table 12~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
- ~~118. Module 5, 1038 CSR Table 13~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
- ~~119. Module 5, 1038 CSR, Section 11.4.5~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 3.0.
- ~~120. Module 5, 1038 CSR, Section 13.1~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 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. 2.5 CLINICAL OVERVIEW, A Phase 1, Open Label, 3-Period Study of the Effect of an Antacid, a Proton Pump Inhibitor and an H2-Receptor Antagonist on Palbociclib (PD-332,991) Bioavailability Under Fed Conditions in Healthy Volunteers, September 2014~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg

-
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 2.7.2.2.4.2.1
133. Module 2, SCP Section 2.7.2.2.4.2.2
- ~~134. Module 2, NCO Section 2.4.4.6.2.1~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
- ~~135. Module 2, NCO Section 2.4.4.6.2.2~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
- ~~136. Module 2 NCO, Section 2.6.6.6.1~~ Referencia no más aplicable; eliminada en el CDS Versión 4.0.
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
142. Module 5, 1023 CSR Table 14.3.1.1.3.1
- ~~143. Module 5, 1023 CSR Table 14.3.2.1.4.3, Summary of Time to First Onset Neutropenia (Based on Lab Data) - As Treated Set (Date of Data Cut-off: 05-Dec-2014)~~ Reference no longer applicable; removed in CDS Version 5.0.
144. Module 5, 1023 Table 14.3.2.1.4.4, Summary of Duration of Neutropenia (Based on Lab Data) - As Treated Set (Date of Data Cut-off: 05-Dec-2014)
145. Module 5, 1023 Table 14.3.1.8.6.4, Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade in Descending Frequency Order (All Causalities)
146. Module 2 SCS, Section 2.7.4.2.1.5.1.4, Table 76
147. Module 2 CO, Ad Hoc Table 208.1, Protocol A5481003, Phase 2 and Protocol A5481023, Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) (Date of Data Cutoff: 02-Jan-2015 and 05-Dec-2014, respectively)
148. Module 2 CO, Table 208.3, Protocol A5481003, Phase 2 and Protocol A5481023 Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events Associated with Dose Reduction by Preferred Terms and Maximum CTCAE

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

Grade (All Causalities) (Date of Data Cutoff: 02-Jan-2015 and 05-Dec-2014, respectively)

149. Module 2 CO, Ad hoc Table 208.2, Protocol A5481003, Phase 2 and Protocol A5481023 Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events Associated with Permanent Discontinuation by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) (Date of Data Cutoff: 02-Jan-2015 and 05-Dec-2014, respectively)
150. Module 5, 1023 CSR Table 14.3.1.3.2.1, Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA Preferred Term (including Clusters of Preferred Terms) and Maximum CTCAE Grade in Descending Frequency Order (All Causalities - All Cycles) - As Treated (Date of Data Cutoff: 05-Dec-2014)
151. Module 5, 1023 CSR Section 9.1, Protocol A5481023, Amendment 2, Section 3, Study Design
152. Module 5, 1023 CSR Section 3, Protocol A5481023, Amendment 2, Section 3, Study Design
153. Module 5, 1023 CSR Table 14.1.2.1
154. Module 5, 1023 CSR Table 14.1.2.6, Subject by Stratification Factors, Intent-To-Treat (Date of Data Cutoff: 05-Dec-2014)
155. Module 5, 1023 CSR Table 14.1.2.7
156. Module 5, 1023 CSR Table 14.1.2.8
157. Protocol A5481023, Section 9.3.2
158. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.1.1.1, Summary of Progression-Free Survival by Treatment, Investigator Assessment, Intent-to-Treat (Date of Data Cutoff: 5Dec2014)
159. Module 5, 1023 CSR Figure 14.2.7.1
160. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.1.8.1, Summary of Subgroup Analyses (Brief Format) of Progression-Free Survival by Treatment, Investigator Assessment, Intent-to-Treat (Date of Data Cutoff: 05-Dec-2014)
161. Module 5, 1023 CSR Figure 14.2.7.3.1
162. Module 5, 1023 Table 14.2.2.2.M
163. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.1.8.1.M1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

-
164. Module 5, 1023 Table 1023.408.1
165. Table 14.5.1.1.2.4, QLQ-30 Scale Scores Change from Baseline Between Treatment Comparison (Mixed Effects Model) – PRO Analysis Set
166. Module 2 NCO, Section 2.4.4.10.6
167. Module 5, 1003 CSR Table 1003.205.4, Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) Group: Phase 2 Combined (Date of Data Cutoff: 02-Jan-2015)
168. Module 5, 1003 CSR Table 1003.205.3, Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events Associated with Dose Reduction by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) Group: Phase 2 Combined (Date of Data Cutoff: 02-Jan-2015)
169. Module 5, 1023 Table 14.3.1.8.6.3, Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events Associated with Dose Reduction by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade in Descending Frequency Order - Palbociclib (PD-0332991) and Fulvestrant Treatment Group (All Causalities) - As Treated (Date of Data Cutoff: 05-Dec-2014)
170. Module 5, 1003 CSR Table 1003.205.2, Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events Associated with Permanent Discontinuation by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) Group: Phase 2 Combined (Date of Data Cutoff: 02-Jan-2015)
171. Module 5, 1003 CSR Table 1003.205.5, Summary of Selected Treatment-Emergent Clustered and Non-Clustered Adverse Events Associated with Permanent Discontinuation by Preferred Terms and Maximum CTCAE Grade (All Causalities) Group: Phase 2 Combined (Date of Data Cutoff: 02-Jan-2015)
172. Module 5, 1023 CSR Table 14.3.1.5.1.2, Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Associated with Permanent Palbociclib (PD-0332991)/Placebo Discontinuation by MedDRA Preferred Term and Maximum CTCAE Grade in Descending Frequency Order (All Causalities - All Cycles) – AsTreated (Date of Data Cutoff: 05-Dec-2014)
173. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.2.2.1, Summary of Progression Free Survival by Treatment, Investigator Assessment - Intent to Treat BICR
174. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.3.1
175. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.5.1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IBRANCE CÁPSULAS 100 mg**

176. Module 5, 1023 CSR Table 14.3.1.1.2, Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023
- (Date of Data Cut-off: 5Dec2014) Summary of Treatment-Emergent Adverse
Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE
Grade (All Causalities and All Cycles) - As Treated
177. Module 5, 1023 CSR Table 14.3.4.1.5.1.1
178. Module 5, 1039 CSR Section 13.2
179. Module 5, 1023 CSR Section 13.2
180. Module 2, CO Section 2.5.4.5
181. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.7.1
182. Module 5, 1023 CSR Table 14.2.3.2
183. Module 5, 1023 PFS Update Table 1023.407.9
184. Module 5, 1023 PFS Update Table 1023.407.12
185. Module 5, 1023 PFS Update Table 1023.407.13
186. Module 5, 1023 PFS Update Table 1023.407.15
187. Module 5, 1023 PFS Update Table 1023.407.17
188. Module 5, 1023 PFS Update Table 1023.407.20
189. Module 5, 1023 CSR Section 11.4.1.2.2.2
190. Module 2, SCP Section 2.7.2.2.2.5.5

