

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas duras
IBRANCE 100 mg cápsulas duras
IBRANCE 125 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

IBRANCE 75 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 75 mg de palbociclib.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 56 mg de lactosa (como monohidrato).

IBRANCE 100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 100 mg de palbociclib.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 74 mg de lactosa (como monohidrato).

IBRANCE 125 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 125 mg de palbociclib.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 93 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

IBRANCE 75 mg cápsulas duras

Cápsula dura, opaca, con cuerpo de color naranja claro (con “PBC 75” impreso en blanco) y tapa de color naranja claro (con “Pfizer” impreso en blanco). La longitud de la cápsula es de $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg cápsulas duras

Cápsula dura, opaca, con cuerpo de color naranja claro (con “PBC 100” impreso en blanco) y tapa de color caramelo (con “Pfizer” impreso en blanco). La longitud de la cápsula es de $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg cápsulas duras

Cápsula dura, opaca, con cuerpo de color caramelo (con “PBC 125” impreso en blanco) y tapa de color caramelo (con “Pfizer” impreso en blanco). La longitud de la cápsula es de $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- en combinación con un inhibidor de la aromatasas;
- en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa (ver sección 5.1).

En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con IBRANCE se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. El tratamiento con IBRANCE debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día, administrado de forma continua a lo largo de un ciclo de 28 días. Consultar la ficha técnica de letrozol. En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con palbociclib en combinación con letrozol se debe combinar siempre con un agonista de LHRH (ver sección 4.4).

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29, y una vez al mes a partir de entonces. Consultar la ficha de fulvestrant.

Las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la LHRH antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de palbociclib y fulvestrant, de acuerdo con la práctica clínica local.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el paciente vomita u olvida una dosis, ese día no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual.

Ajuste de dosis

Se recomienda modificar la dosis de IBRANCE según la seguridad y tolerabilidad individual.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción/el retraso y/o la reducción de la dosis temporalmente, o la interrupción permanente del tratamiento según los esquemas de reducción de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3 (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1. Modificaciones de la dosis recomendada para IBRANCE debido a reacciones adversas

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

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

Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento con IBRANCE y al principio de cada ciclo, así como el día 14 de los primeros 2 ciclos y según esté clínicamente indicado.

Antes de tomar IBRANCE se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1.000/\text{mm}^3$ y un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Tabla 2. Administración y modificación de la dosis de IBRANCE - Toxicidades hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis.
Grado 3 ^a	<p><u>Día 1 del ciclo:</u> Suspender el tratamiento con IBRANCE y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un grado ≤ 2, comenzar el nuevo ciclo con la <i>misma dosis</i>.</p> <p><u>Día 14 de los primeros 2 ciclos:</u> Continuar con IBRANCE a la dosis actual hasta completar el ciclo. Repetir el hemograma completo el día 21.</p> <p>Considerar reducir la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de la neutropenia de grado 3 o neutropenia de grado 3 recurrente en los ciclos posteriores.</p>
ANC ^b de Grado 3 (< 1.000 a 500/mm ³) + fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4 ^a	Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

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

- a. La tabla se aplica a todas las reacciones adversas hematológicas, excepto la linfopenia (a menos que se relacione con acontecimientos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).
- b. ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1.500/mm³; Grado 2: ANC 1000 -< 1.500/mm³; Grado 3: ANC 500 -< 1.000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³.

Tabla 3. Administración y modificación de la dosis de IBRANCE - Toxicidades no hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis.
Toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	<p>Suspender el tratamiento hasta que los síntomas remitan a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1; • Grado ≤ 2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente) <p>Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis de IBRANCE en pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de IBRANCE en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ límite superior de la normalidad [ULN] y aspartato aminotransferasa [AST] $> 1 \times$ ULN, o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $> 1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST) para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis. Se administrará IBRANCE a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de IBRANCE en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 30 ml/min). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o que requieran hemodiálisis para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis. Se administrará IBRANCE a pacientes con insuficiencia renal grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IBRANCE en niños y adolescentes ≤ 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

IBRANCE se administra por vía oral. IBRANCE se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida para asegurar una exposición uniforme a palbociclib (ver sección 5.2). Palbociclib no se debe tomar con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.5).

Las cápsulas de IBRANCE se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar o abrir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna cápsula rota, agrietada o que no esté intacta.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de IBRANCE en combinación con un inhibidor de la aromatasa en mujeres pre/perimenopáusicas requiere la ablación o supresión ovárica con un agonista de la LHRH dado el mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa. Palbociclib en combinación con fulvestrant en mujeres pre/perimenopáusicas, solo ha sido estudiado en combinación con un agonista de la LHRH.

Enfermedad visceral crítica

La eficacia y la seguridad de palbociclib no se han estudiado en pacientes con enfermedad visceral crítica (ver sección 5.1).

Alteraciones hematológicas

Se recomienda interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o retrasar el inicio de los ciclos de tratamiento, en pacientes que presenten neutropenia de grado 3 o 4. Se debe realizar una monitorización apropiada (ver secciones 4.2 y 4.8).

Infecciones

IBRANCE puede predisponer a los pacientes a padecer infecciones debido a que tiene efectos mielosupresores.

En ensayos clínicos aleatorizados se ha notificado una mayor proporción de infecciones en los pacientes tratados con IBRANCE, en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador respectivo. Se notificaron infecciones de grado 3 y 4 en el 4,5% y el 0,7% de los pacientes tratados con IBRANCE con cualquier combinación, respectivamente (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado (ver sección 4.2).

Los médicos deben advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier episodio de fiebre.

Insuficiencia hepática

Al no disponer de datos, IBRANCE se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Al no disponer de datos, IBRANCE se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad (ver sección 4.5). Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con palbociclib. La administración concomitante únicamente se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos. Si es inevitable la administración concomitante con un inhibidor potente del CYP3A, se debe reducir la dosis de IBRANCE a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de IBRANCE (tras 3-5 semividas del inhibidor) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente del CYP3A (ver sección 4.5).

La administración concomitante de los inductores del CYP3A puede dar lugar a una disminución de la exposición a palbociclib y, en consecuencia, a un riesgo de falta de eficacia. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de palbociclib con inductores potentes del CYP3A4. No se requiere un ajuste de dosis para la administración concomitante de palbociclib con inductores moderados del CYP3A (ver sección 4.5.).

Mujeres en edad fértil y sus parejas

Las mujeres en edad fértil o la pareja de mujeres en edad fértil, deben usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante la administración de IBRANCE (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de palbociclib

Efectos de los inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib aumentó la exposición total (AUC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) de palbociclib aproximadamente en un 87 % y 34 % respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de palbociclib.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, así como el pomelo o el zumo de pomelo (ver secciones 4.2 y 4.4).

No se requiere un ajuste de dosis con los inhibidores débiles o moderados del CYP3A.

Efectos de los inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó el AUC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aproximadamente en un 85 % y 70 %, respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de palbociclib.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan (ver secciones 4.3 y 4.4).

La administración concomitante de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A y una única dosis de 125 mg de IBRANCE disminuyó el AUC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aproximadamente en un 32 % y 11 % respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de IBRANCE. No se requiere un ajuste de dosis con los inductores moderados del CYP3A (ver sección 4.4).

Efecto de los agentes reductores de la acidez

En condiciones posprandiales (ingesta de una comida moderada en grasas), la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (IBP) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de IBRANCE disminuyó la C_{max} de palbociclib aproximadamente en un 41 %, pero tuvo un efecto limitado sobre el AUC_{inf} (disminución del 13 %) comparado con una única dosis de 125 mg de IBRANCE.

En condiciones de ayuno, la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de IBRANCE disminuyó el AUC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aproximadamente en un 62 % y 80 % respectivamente. Por lo tanto, IBRANCE se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida (ver secciones 4.2 y 5.2).

Dado el reducido efecto de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales sobre el pH gástrico en comparación con los PPI, no se espera ningún efecto clínicamente relevante de los antagonistas del receptor H2 o los antiácidos locales sobre la exposición a palbociclib cuando palbociclib se toma con alimentos.

Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de

palbociclib y midazolam aumentó los valores de AUC_{inf} y C_{max} de midazolam en un 61 % y 37 %, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam en monoterapia.

Puede que se deba reducir la dosis de los sustratos del CYP3A con un índice terapéutico estrecho (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus) cuando se administren de manera concomitante con IBRANCE, ya que IBRANCE puede aumentar su exposición.

Interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol

Los datos de interacción farmacológica (DDI) de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama, mostraron que no hubo ninguna interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol cuando los 2 medicamentos se administraron de manera concomitante.

Efecto de tamoxifeno sobre la exposición a palbociclib

Los datos de un estudio DDI en varones sanos indicaron que, cuando una única dosis de palbociclib se administró de manera concomitante con múltiples dosis de tamoxifeno, la exposición a palbociclib fue comparable a cuando se administró palbociclib en monoterapia.

Interacción farmacológica entre palbociclib y fulvestrant

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando ambos medicamentos se administraron de manera concomitante.

Interacción farmacológica entre palbociclib y anticonceptivos orales

No se han realizado estudios DDI entre palbociclib y anticonceptivos orales (ver sección 4.6).

Estudios *in vitro* con transportadores

Según los datos obtenidos *in vitro*, palbociclib podría inhibir el transporte mediado por la glicoproteína P intestinal (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Por lo tanto, la administración de palbociclib con medicamentos que son sustratos de P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., rosuvastatina, sulfasalazina), puede aumentar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas de estos.

Según los datos obtenidos *in vitro*, palbociclib podría inhibir la captación del transportador de cationes orgánicos OCT1 y, por lo tanto, podría aumentar la exposición a los medicamentos que son sustratos de este transportador (p. ej., metformina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil que estén tomando este medicamento o su pareja, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (p. ej., anticonceptivos de doble barrera) durante el tratamiento y hasta al menos 3 semanas o 14 semanas en mujeres y hombres respectivamente, tras finalizar el tratamiento (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos del uso de palbociclib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda tomar IBRANCE durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos ni en animales para evaluar el efecto de palbociclib sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en niños lactantes. Se desconoce si palbociclib se excreta en la leche materna. Las pacientes que tomen palbociclib no deben dar el pecho.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo estral (ratas hembra) o el apareamiento y la fertilidad en ratas (macho o hembra) en estudios de reproducción no clínicos. No obstante, no se han obtenido datos clínicos sobre la fertilidad en humanos. Según los hallazgos en los órganos reproductores masculinos (degeneración de los túbulos seminíferos en los testículos, hipospermia epididimal, baja motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción prostática) en estudios de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con palbociclib (ver sección 5.3). Por lo tanto, los hombres deberían considerar la conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de IBRANCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No obstante, IBRANCE puede causar fatiga y los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de IBRANCE se basa en datos agrupados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con hormonoterapia (N=527 en combinación con letrozol y N=345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para HR y negativo para HER2.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado notificadas en pacientes tratados con palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas de palbociclib más frecuentes ($\geq 2\%$) de grado ≥ 3 fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga e infecciones.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 34,4 % de los pacientes tratados con IBRANCE, independientemente de la combinación.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjo una interrupción permanente debido a alguna reacción adversa en el 4,1 % de los pacientes tratados con IBRANCE, independientemente de la combinación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas de un conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorizados. La mediana de tiempo del tratamiento con palbociclib obtenida de un conjunto de datos agrupados fue de 12,7 meses.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 4. Reacciones adversas basadas en datos agrupados de 3 estudios aleatorizados (N=872)

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Término preferido	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones <i>Muy frecuentes</i> Infecciones ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Muy frecuentes</i> Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f <i>Frecuentes</i> Neutropenia febril	703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0) 14 (1,6)	482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6) 10 (1,1)	88 (10,1) 5 (0,6) 2 (0,2) 3 (0,3) 1 (0,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes</i> Apetito disminuido	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes</i> Disgeusia	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos oculares <i>Frecuentes</i> Visión borrosa Lagrimo aumentado Ojo seco	38 (4,4) 50 (5,7) 31 (3,6)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes</i> Epistaxis	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos	252 (28,9) 298 (34,2) 214 (24,5) 149 (17,1)	6 (0,7) 3 (0,3) 9 (1,0) 4 (0,5)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Muy frecuentes</i> Erupción ^h Alopecia <i>Frecuentes</i> Piel seca	144 (16,5) 226 (25,9) 82 (9,4)	6 (0,7) ND 0 (0,0)	0 (0,0) ND 0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Muy frecuentes</i> Fatiga <i>Frecuentes</i> Astenia Pirexia	342 (39,2) 112 (12,8) 108 (12,4)	20 (2,3) 12 (1,4) 1 (0,1)	2 (0,2) 0 (0,0) 0 (0,0)
Exploraciones complementarias <i>Frecuentes</i> ALT elevada AST elevada	70 (8,0) 75 (8,6)	15 (1,7) 22 (2,5)	1 (0,1) 0 (0,0)

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; N/A= no aplica

- a. Los términos preferidos (PT) están catalogados de acuerdo al MedDRA 17.1.
- b. Infecciones incluye todos los PT que pertenecen al sistema de clasificación de órganos infecciones e infestaciones.
- c. Neutropenia incluye los siguientes PT: neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos.
- d. Leucopenia incluye los siguientes PT: leucopenia, recuento disminuido de leucocitos.
- e. Anemia incluye los siguientes PT: anemia, hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido.
- f. Trombocitopenia incluye los siguientes PT: trombocitopenia, recuento disminuido de plaquetas.
- g. Estomatitis incluye los siguientes PT: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- h. Erupción incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En total, se notificó neutropenia de cualquier grado en 703 pacientes (80,6 %) que recibieron IBRANCE independientemente de la combinación, notificándose neutropenia de grado 3 en 482 pacientes (55,3 %) y neutropenia de grado 4 en 88 pacientes (10,1 %) (ver tabla 4).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (13-317 días) y la mediana de duración de la neutropenia de grado ≥ 3 fue de 7 días en los 3 estudios clínicos aleatorizados.

Se ha notificado neutropenia febril en el 0,9 % de los pacientes que recibieron IBRANCE en combinación con fulvestrant y en el 2,1 % de los pacientes que recibieron palbociclib en combinación con letrozol.

Se ha notificado neutropenia febril en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron IBRANCE en todo el programa clínico global.

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis con palbociclib se puede producir tanto toxicidad gastrointestinal (p. ej., náuseas, vómitos) como hematológica (p. ej., neutropenia) y se debe proporcionar tratamiento general de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa, código ATC: L01XE33.

Mecanismo de acción

Palbociclib es un inhibidor altamente selectivo y reversible de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y las CDK4/6 son factores en los que confluyen múltiples vías de señalización que conducen a la proliferación celular.

Efectos farmacodinámicos

A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Los ensayos con palbociclib en un panel de líneas celulares de cáncer de mama caracterizadas molecularmente, revelaron una alta actividad frente a los cánceres de mama luminales, en particular los cánceres de mama positivos para ER. En líneas celulares estudiadas, la pérdida del retinoblastoma (Rb), se asoció con una pérdida de actividad de palbociclib. Se proporcionan los datos clínicos disponibles en la sección de eficacia clínica y seguridad (ver sección 5.1). Los análisis del mecanismo de acción revelaron que la combinación de palbociclib con antiestrógenos aumentó la reactivación del Rb mediante la inhibición de la fosforilación de Rb, dando lugar a la reducción de la vía de señalización de E2F y la interrupción del crecimiento. Los estudios *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo para ER derivado de un paciente (HBCx-34) mostraron que la combinación de palbociclib y letrozol aumenta la inhibición de la fosforilación de Rb, la vía de señalización descendente y el crecimiento del tumor dependiente de la dosis. Hay estudios en marcha en muestras de tumor fresco, para investigar la importancia de la expresión de Rb en la actividad de palbociclib.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de palbociclib sobre la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) se evaluó mediante el cambio de ECG seriados a partir de los datos basales y farmacocinéticos en 77 pacientes con cáncer de mama. El límite superior del IC del 95 % unilateral del incremento de QTc, desde el valor basal en todos los puntos temporales con concentraciones en estado estacionario a la dosis recomendada de 125 mg (esquema 3/1), fue de menos de 8 ms. Por lo tanto, y a la dosis recomendada, no se han observado efectos relevantes sobre el intervalo QT con palbociclib.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio en fase 3 aleatorizado PALOMA-2: IBRANCE en combinación con letrozol

La eficacia de palbociclib en combinación con letrozol frente a letrozol con placebo se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para ER, negativo para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada.

Un total de 666 mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al brazo de palbociclib con letrozol o al brazo de placebo con letrozol, y estratificadas según la localización de la enfermedad (visceral frente a no visceral), el intervalo de tiempo libre de enfermedad desde el final del tratamiento (neo) adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad (metastásica *de novo* frente a ≤ 12 meses frente a > 12 meses), y por el tipo de tratamiento (neo) adyuvante previo contra el cáncer (hormonoterapia previa frente a ninguna hormonoterapia previa). Las pacientes con afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento.

Las pacientes estaban distribuidas de forma proporcionada entre el brazo de palbociclib con letrozol y el brazo de placebo con letrozol según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 62 años (intervalo de 28 a 89 años); el 48,3% de las pacientes había recibido quimioterapia y el 56,3% había recibido tratamiento antihormonal (neo) adyuvante antes del diagnóstico de cáncer de mama avanzado, mientras que el 37,2% de las pacientes no había recibido tratamiento sistémico (neo) adyuvante

previo. La mayoría de las pacientes (97,4%) tenía enfermedad metastásica al inicio del estudio, el 23,6% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea y el 49,2% de las pacientes tenía enfermedad visceral.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Las variables secundarias de eficacia incluían la respuesta objetiva (OR), la tasa de beneficio clínico (CBR), la seguridad y el cambio en la calidad de vida (QoL).

El estudio alcanzó su objetivo principal al mejorar la PFS. El cociente de riesgo (hazard ratio, HR) observado fue 0,576 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,46; 0,72) a favor de palbociclib con letrozol, con un valor *p* unilateral de la prueba del rango logarítmico estratificada < 0,000001. La mediana de la PFS de las pacientes en el brazo de palbociclib con letrozol fue de 24,8 meses (IC del 95%: 22,1, NE) y 14,5 meses (IC del 95%: 12,9, 17,1) para las pacientes en el brazo de placebo con letrozol

Los datos de eficacia del estudio PALOMA-2 se resumen en la tabla 5 y la curva de Kaplan-Meier de la PFS se muestra en la figura 1.

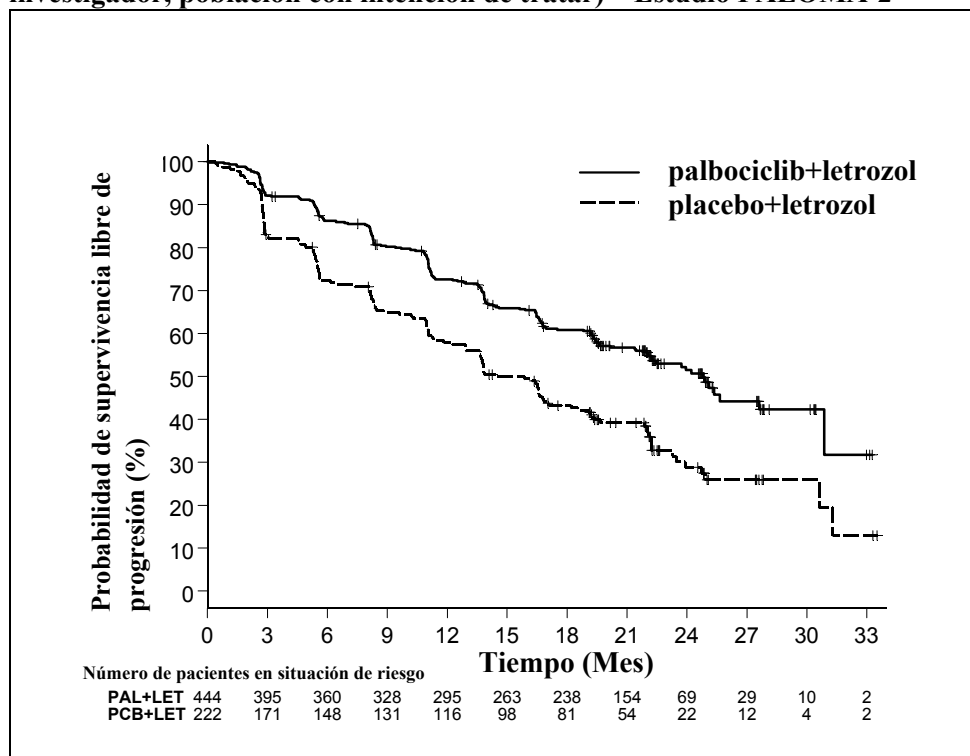
Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio PALOMA-2 (población con intención de tratar)

	Fecha de corte de 26 de febrero 2016	
	IBRANCE con letrozol (N=444)	Placebo con letrozol (N=222)
Supervivencia libre de progresión		
Evaluación del investigador, número de eventos (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,576 (0,46; 0,72), p<0.000001	
Revisión radiográfica independiente, número de eventos (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,653 (0,505; 0,84), p=0,000532	
Variabes secundarias de eficacia* (evaluación del investigador)		
OR [% (IC del 95%)]	42,1 (37,5; 46,9)	34,7 (28,4; 41,3)
OR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	55,3 (49,9; 60,7)	44,4 (36,9; 52,2)
DOR (enfermedad medible) [meses (IC del 95%)]	22,5 (19,8; 28,0)	16,8 (15,4; 28,5)
CBR [% (IC del 95%)]	84,9 (81,2; 88,1)	70,3 (63,8; 76,2)

*Criterios de valoración de respuesta basados en las respuestas confirmadas.

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; OR = respuesta objetiva; CBR = tasa de beneficio clínico; DOR = duración de respuesta;

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio PALOMA-2



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

Se realizó una serie de análisis de la PFS en subgrupos pre-especificados según los factores pronóstico y las características basales para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales. Esto fue evidente en el caso de las pacientes con metástasis viscerales (HR del 0,67 [IC del 95%: 0,50; 0,89], mediana de la supervivencia libre de progresión [mPFS] 19,2 meses frente a 12,9 meses) o sin metástasis viscerales (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,34; 0,67], mPFS No alcanzada [NR] frente a 16,8 meses) y en las pacientes con solo enfermedad ósea (HR del 0,36 [IC del 95%: 0,22; 0,59], mPFS NR frente a 11,2 meses) o sin solo enfermedad ósea (HR del 0,65 [IC del 95%: 0,51; 0,84], mPFS 22,2 meses frente a 14,5 meses). De la misma manera, se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con letrozol, en 512 pacientes con tumores con resultado positivo en la expresión de la proteína del Rb por inmunohistoquímica (IHQ) (HR del 0,531 IC del 95%: 0,42; 0,68], mPFS 24,2 meses frente a 13,7 meses). La reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, no fue estadísticamente significativa, en las 51 pacientes cuyos tumores mostraron un resultado negativo para la expresión de la proteína del Rb por IHQ (HR del 0,675 [IC del 95%: 0,31; 1,48], mPFS NR frente a 18,5 meses).

Medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en los subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral, se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral del estudio PALOMA-2 (población con intención de tratar)

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	IBRANCE con letrozol (N=214)	Placebo con letrozol (N=110)	IBRANCE con letrozol (N=230)	Placebo con letrozol (N=112)
OR* [% (IC del 95%)]	55,1 (48,2; 61,9)	40,0 (30,8; 49,8)	30,0 (24,2; 36,4)	29,5 (21,2; 38,8)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	4,3 (2,0; 19,5)	5,3 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1; 19,4)	5,4 (2,6; 22,2)

* Resultados de las respuestas basados en las respuestas confirmadas.

N=número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva; TTR=tiempo hasta la primera respuesta del tumor.

Estudio en fase 3 aleatorizado PALOMA-3: IBRANCE en combinación con fulvestrant

La eficacia de palbociclib en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant con placebo se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para HR, negativo para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto (neo) adyuvante o metastásico.

Un total de 521 mujeres pre, peri y posmenopáusicas cuya enfermedad había progresado durante o en los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante, o durante o en el mes siguiente a la hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al brazo de palbociclib con fulvestrant o al brazo de placebo con fulvestrant, y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusicas frente a posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina. Las pacientes con afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

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

Las pacientes estaban distribuidas de forma proporcionada entre el brazo de palbociclib con fulvestrant y el brazo de placebo con fulvestrant según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (intervalo de 29 a 88 años). En cada brazo de tratamiento la mayoría de las pacientes eran de raza blanca, tenían sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa y eran posmenopáusicas. Aproximadamente el 20 % de las pacientes eran pre/perimenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de las pacientes en cada brazo de tratamiento había recibido un régimen de quimioterapia previo para su diagnóstico primario. Más de la mitad (62 %) tenía una capacidad funcional ECOG de 0, el 60 % tenía metástasis viscerales, y el 60 % había recibido más de 1 tratamiento hormonal previo para su diagnóstico primario.

La variable principal del estudio fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la PFS se basaron en revisión radiológica central independiente. Las variables secundarias incluían OR, CBR, OS, seguridad y tiempo hasta el deterioro (TTD) en la variable dolor.

El estudio alcanzó su objetivo principal de prolongar la PFS evaluada por el investigador en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS planificados; los resultados cruzaron el límite Haybittle-Peto de eficacia especificado de antemano ($\alpha = 0,00135$), lo que demuestra una prolongación estadísticamente significativa de la PFS y un efecto del tratamiento clínicamente significativo.

En la tabla 7 se presenta una actualización más completa de los datos de eficacia.

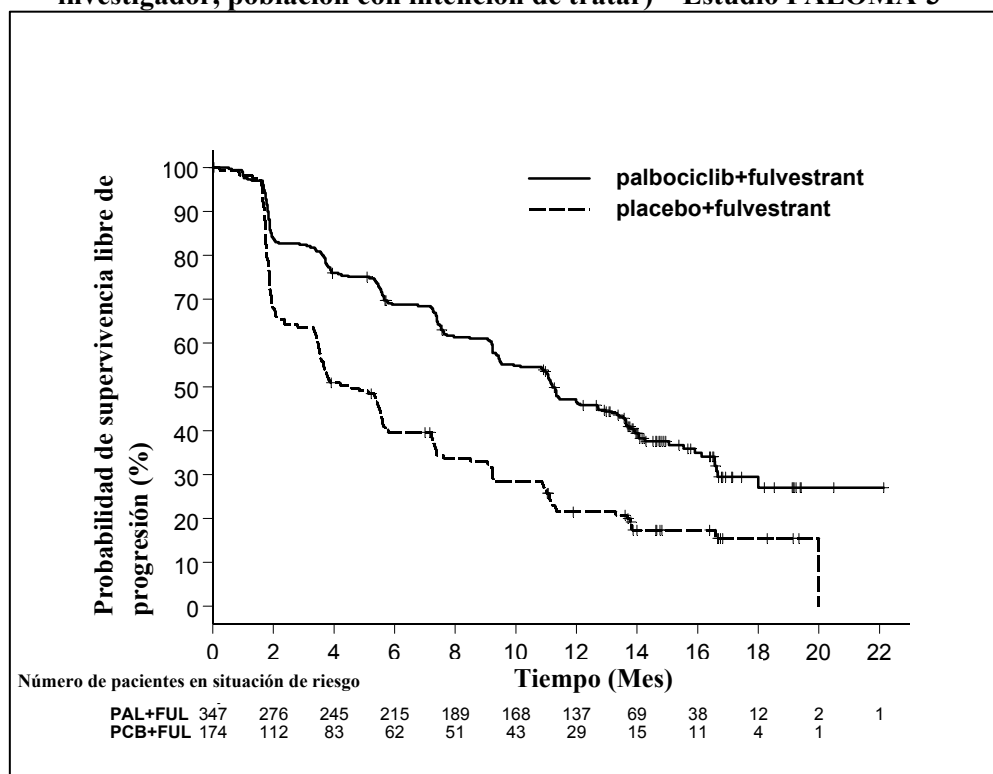
Tabla 7. Resultados de eficacia – Estudio PALOMA-3 (evaluación del investigador, población con intención de tratar)

	Análisis actualizado (Fecha de corte de 23 de octubre de 2015)	
	IBRANCE con fulvestrant (N =347)	Placebo con fulvestrant (N =174)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Número de eventos (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [meses (IC del 95 %)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor <i>p</i>	0,497 (0,398; 0,620), <i>p</i> <0,000001	
Variables secundarias de eficacia*		
OR [% (IC del 95%)]	21,0 (16,9; 25,7)	8,6 (4,9; 13,8)
OR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	27,3 (22,1; 33,1)	10,9 (6,2; 17,3)
*DOR (enfermedad medible) [meses (IC del 95%)]	10,4 (8,3; NE)	9,0 (5,6; NE)
CBR [% (IC del 95%)]	66,3 (61,0; 71,2)	39,7 (32,3; 47,3)

*Criterios de valoración de respuesta basados en las respuestas confirmadas.

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; OR = respuesta objetiva; CBR = tasa de beneficio clínico; DOR = duración de respuesta; PFS = supervivencia libre de progresión.

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



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

Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con fulvestrant en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales. Esto fue evidente en el caso de las mujeres pre/perimenopáusicas (HR del 0,46 [IC del 95 %: 0,28; 0,75]) y mujeres posmenopáusicas (HR del 0,52 [IC del 95 %: 0,40; 0,66]) y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR del 0,50 [IC del 95 %: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR del 0,48 [IC del 95 %: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa en la enfermedad metastásica, tanto con 0 (HR del 0,59 [IC del 95%: 0,37; 0,93]), como 1 (HR del 0,46 [IC del 95%: 0,32; 0,64]), como 2 (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,30; 0,76]), o ≥ 3 líneas (HR del 0,59 [IC

del 95%: 0,28; 1,22]). Medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral, se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral – Estudio PALOMA-3 (población con intención de tratar)

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	IBRANCE con fulvestrant (N=206)	Placebo con fulvestrant (N=105)	IBRANCE con fulvestrant (N=141)	Placebo con fulvestrant (N=69)
OR* [% (IC del 95%)]	28,0 (21,7; 34,3)	6,7 (2,7; 13,3)	11,3 (6,6; 17,8)	11,6 (5,1; 21,6)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5; 14,0)	3,6 (3,5; 7,4)	3,7 (1,9; 5,7)	3,6 (3,4; 3,7)

* Respuesta basada en las respuestas confirmadas.

N=número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva; TTR=tiempo hasta la primera respuesta del tumor.

Los síntomas notificados por las pacientes fueron evaluados utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y su módulo para el cáncer de mama (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo de palbociclib con fulvestrant y 166 pacientes en el brazo tratado únicamente con fulvestrant completaron el cuestionario al inicio del estudio y al menos en una visita posterior al inicio del estudio.

El tiempo hasta el deterioro se definió de antemano como el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la primera aparición de ≥ 10 puntos de incremento en la puntuación de los síntomas de dolor respecto al valor basal. La adición de palbociclib a fulvestrant dio lugar a una mejora de los síntomas al retrasar significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas de dolor en comparación con el tratamiento con placebo con fulvestrant (mediana de 8,0 meses frente a 2,8 meses; HR de 0,64 [IC del 95% 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con IBRANCE en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Efecto de los alimentos

En aproximadamente el 13% de la población en condiciones de ayuno, la absorción y la exposición a palbociclib fueron muy bajas. La ingesta de alimentos aumentó la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población en un grado clínicamente relevante. En comparación con palbociclib administrado en condiciones de ayuno durante la noche, el AUC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aumentaron con la ingesta

de comida 1 hora antes y 2 horas después de la administración de palbociclib en un 21% y un 38% cuando se administró con alimentos ricos en grasas, en un 12% y un 27% cuando se administró con alimentos bajos en grasa, y en un 13% y un 24% cuando se administró con alimentos moderados en grasas. Además, la ingesta de alimentos redujo significativamente la variabilidad interindividual e intraindividual de la exposición a palbociclib. Sobre la base de estos resultados, palbociclib se debe tomar con alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

La unión de palbociclib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue aproximadamente del 85% e independiente de la concentración. *In vitro*, la captación de palbociclib por los hepatocitos humanos se produjo fundamentalmente por difusión pasiva. Palbociclib no es sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

Biotransformación

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

La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y enzimas de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucradas en el metabolismo de palbociclib.

Eliminación

La media geométrica aparente de la eliminación (CL/F) oral de palbociclib fue de 63 l/h y la media de la semivida de eliminación plasmática fue de 28,8 horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. En 6 varones sanos a quienes se les administró una única dosis por vía oral de [¹⁴C]palbociclib, se recuperó una mediana del 92% de la dosis radiactiva total administrada en un plazo de 15 días; la principal vía de excreción fueron las heces (74% de la dosis), mientras que el 17% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción de palbociclib inalterado en las heces y la orina fue del 2% y del 7% de la dosis administrada, respectivamente.

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

Los estudios *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir la actividad del 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) a concentraciones clínicamente relevantes.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer (50 varones y 133 mujeres, con edades entre los 22 y 89 años, y con un peso corporal entre los 38 y 123 kg), el sexo no tuvo ningún efecto sobre la exposición a palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron ningún efecto clínico importante sobre la exposición a palbociclib.

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 40 pacientes presentaban insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN, o bilirrubina total $>$ 1,0-1,5 \times ULN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición a palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $>$ 1,5 \times ULN y cualquier valor de AST).

Insuficiencia renal

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 73 pacientes presentaban insuficiencia renal leve (60 ml/min \leq CrCl $<$ 90 ml/min) y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq CrCl $<$ 60 ml/min), la insuficiencia renal leve y moderada no tuvieron ningún efecto sobre la exposición a palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Etnia

Mientras que los valores de las medias geométricas de AUC_{inf} y C_{max} de palbociclib fueron un 30% y 35% más elevadas en los sujetos japoneses sanos que en los sujetos no asiáticos sanos, los valores de la media geométrica de la C_{min} de palbociclib en el estado estacionario fueron similares en los pacientes japoneses, asiáticos (excluyendo japoneses) y no asiáticos con cáncer de mama avanzado en PALOMA-3. Además, el perfil de seguridad de palbociclib en los pacientes japoneses fue similar al de los pacientes no japoneses después de la administración de 125 mg de palbociclib una vez al día de acuerdo al esquema 3/1. No se requiere un ajuste de dosis basado en la etnia japonesa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en ratas y perros de hasta 39 semanas de duración, los hallazgos principales sobre órganos diana de relevancia potencial para humanos, incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductores masculinos. En estudios \geq 15 semanas de duración en ratas los efectos sobre el metabolismo de la glucosa se relacionaron con los hallazgos en el páncreas y los efectos secundarios en los ojos, dientes, riñón y tejido adiposo, y se observaron cambios óseos solo en ratas después de 27 semanas de administración. Estas toxicidades sistémicas se observaron generalmente con exposiciones clínicamente relevantes basadas en el AUC. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc, disminución del ritmo cardíaco, y aumento del intervalo RR y la tensión arterial sistólica) en perros monitorizados por telemetría a \geq 4 veces la exposición clínica en humanos basada en la C_{max} . No fue posible establecer la reversibilidad de los efectos sobre la homeostasis de la glucosa, páncreas, ojo, riñón y hueso tras 12 semanas sin tratamiento, aunque se observó la reversión entre parcial y completa de los efectos hematolinfopoyéticos y sobre el aparato reproductor masculino, los dientes y el tejido adiposo.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con palbociclib.

Genotoxicidad

En un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames), palbociclib no fue mutagénico, y no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos.

Palbociclib indujo micronúcleos a través de un mecanismo aneugénico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho a dosis \geq 100 mg/kg/día. La exposición de los animales en el nivel sin efecto observado para la aneugenicidad, fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC.

Alteración de la fertilidad

Palbociclib no afectó al apareamiento o la fertilidad en ratas hembra a ninguna de las dosis analizadas de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC), y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductores femeninos en estudios toxicológicos de dosis repetidas de hasta 300 mg/kg/día en ratas y 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 5 y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC, respectivamente).

Se considera que palbociclib puede afectar a la función reproductora y la fertilidad en varones humanos de acuerdo con los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal incluían una disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, menor motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción. Estos hallazgos se observaron en ratas y/o perros con exposiciones ≥ 7 veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica en humanos basada en el AUC, respectivamente. Se observó reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en ratas y perros después de un período sin tratamiento de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos en los órganos reproductores masculinos, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a los niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición humana clínica basada en el AUC.

Toxicidad para el desarrollo

Palbociclib es un inhibidor reversible de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, que participan en la regulación del ciclo celular. Por lo tanto, puede existir riesgo de daños en el feto si se usa durante el embarazo. Palbociclib fue fetotóxico en animales gestantes. En ratas se observó un aumento de la incidencia de variación esquelética (aumento de la incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical) a ≥ 100 mg/kg/día. En ratas se observó la reducción del peso fetal a una dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg/día (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC), y en conejos se observó un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas, incluidas pequeñas falanges en la extremidad anterior, a una dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día (4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). La exposición real del feto y la transferencia a través de la placenta no se han examinado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón glicolato de sodio tipo A
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Shellac

Dióxido de titanio (E171)
Hidróxido de amonio (solución 28%)
Propilenglicol
Simeticona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE/PVC/Al que contiene 7 cápsulas duras (una cápsula por alveolo). Cada envase contiene 21 cápsulas duras (3 blisters por envase).

Frasco de HDPE con cierre de PP que contiene 21 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IBRANCE 75 mg cápsulas duras

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

IBRANCE 100 mg cápsulas duras

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

IBRANCE 125 mg cápsulas duras

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Friburgo
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – 75 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas duras
palbociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 75 mg de palbociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1147/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

75 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas duras
palbociclib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO – 75 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 75 mg cápsulas duras
palbociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 75 mg de palbociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1147/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – 100 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 100 mg cápsulas duras
palbociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de palbociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1147/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

100 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 100 mg cápsulas duras
palbociclib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO – 100 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 100 mg cápsulas duras
palbociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de palbociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1147/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – 125 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 125 mg cápsulas duras
palbociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 125 mg de palbociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1147/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

125 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 125 mg cápsulas duras
palbociclib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO – 125 MG CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IBRANCE 125 mg cápsulas duras
palbociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 125 mg de palbociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

21 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1147/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

IBRANCE 75 mg cápsulas duras
IBRANCE 100 mg cápsulas duras
IBRANCE 125 mg cápsulas duras
palbociclib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IBRANCE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IBRANCE
3. Cómo tomar IBRANCE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IBRANCE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IBRANCE y para qué se utiliza

IBRANCE es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo palbociclib.

Palbociclib funciona bloqueando unas proteínas denominadas quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, que regulan el crecimiento y la división de las células. El bloqueo de esas proteínas puede frenar el crecimiento de las células cancerígenas y retrasar la progresión del cáncer.

IBRANCE se utiliza para el tratamiento de mujeres con ciertos tipos de cáncer de mama (positivos para el receptor hormonal y negativos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), que se han extendido más allá del tumor original y/o a otros órganos. Se administra junto a inhibidores de la aromatasa o fulvestrant, que se usan como tratamientos hormonales contra el cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IBRANCE

No tome IBRANCE:

- si es alérgico al palbociclib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Se debe evitar la toma de preparados que contengan hierba de San Juan durante el tratamiento con IBRANCE.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar IBRANCE.

IBRANCE puede reducir el número de glóbulos blancos y debilitar su sistema inmunitario. Por lo tanto, puede correr un mayor riesgo de contraer una infección mientras esté tomando IBRANCE.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si tiene signos o síntomas de una infección, como escalofríos o fiebre.

Se le realizarán análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para comprobar si IBRANCE afecta a las células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).

Niños y adolescentes

IBRANCE no está indicado para el tratamiento de niños o adolescentes (de 18 años o menores).

Otros medicamentos e IBRANCE

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. IBRANCE puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos.

En particular, los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir y saquinavir utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Claritromicina y telitromicina, antibióticos utilizados para tratar infecciones causadas por bacterias.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol y posaconazol, utilizados para tratar infecciones causadas por hongos.
- Nefazodona, utilizada para tratar la depresión.

IBRANCE puede aumentar los efectos adversos asociados a los siguientes medicamentos:

- Quinidina, utilizada generalmente para tratar problemas del ritmo cardíaco.
- Colchicina, utilizada para tratar la gota.
- Pravastatina y rosuvastatina, utilizadas para reducir los niveles de colesterol.
- Sulfasalazina, utilizada para tratar la artritis reumatoide.
- Alfentanilo, utilizado para la anestesia en cirugía; fentanilo, utilizado en el preoperatorio como analgésico, así como anestésico.
- Ciclosporina, everolimus, tacrolimus y sirolimus, utilizados en el trasplante de órganos para evitar el rechazo.
- Dihidroergotamina y ergotamina, utilizadas para tratar migrañas.
- Pimozida, utilizada para tratar la esquizofrenia y la psicosis crónica.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de IBRANCE:

- Carbamacepina y fenitoína, utilizadas para detener convulsiones o ataques epilépticos.
- Enzalutamida para tratar el cáncer de próstata.
- Rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB).
- Hierba de San Juan, una planta medicinal utilizada para tratar la depresión leve y la ansiedad.

Toma de IBRANCE con alimentos y bebidas

Evite el pomelo y el zumo de pomelo mientras tome IBRANCE, ya que puede aumentar los efectos adversos de IBRANCE (ver sección 2 “No tome IBRANCE”).

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe tomar IBRANCE si está embarazada.

Evite quedarse embarazada mientras toma IBRANCE.

Consulte con su médico sobre el uso de métodos anticonceptivos si existe alguna posibilidad de que usted o su pareja se quede embarazada.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada, o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres en edad fértil que están tomando este medicamento o su pareja, deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas (por ejemplo, anticonceptivos de doble barrera como preservativos y diafragma). Estos métodos se deben usar durante el tratamiento y hasta al menos 3 semanas después de finalizar el tratamiento en mujeres y hasta 14 semanas en hombres.

Lactancia

No deber dar el pecho mientras esté tomando IBRANCE. Se desconoce si IBRANCE pasa a la leche materna.

Fertilidad

Palbociclib puede disminuir la fertilidad en los hombres.

Por lo tanto, los hombres deberían considerar la conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE.

Conducción y uso de máquinas

El cansancio es un efecto adverso muy frecuente. Si se siente inusualmente cansado, tenga especial cuidado al conducir o utilizar máquinas.

IBRANCE contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (presente en la leche y los productos lácteos). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar IBRANCE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 125 mg de IBRANCE una vez al día durante 3 semanas, seguidas de 1 semana sin tomar IBRANCE. Su médico le indicará cuántas cápsulas de IBRANCE debe tomar.

Si experimenta ciertos efectos adversos tomando IBRANCE (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”), su médico podría reducir su dosis o interrumpir el tratamiento, de forma temporal o permanente. La dosis puede reducirse a una de las dosis disponibles de 100 mg o 75 mg.

Tome IBRANCE una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días y con alimentos, preferiblemente en una comida.

Trague la cápsula entera con un vaso de agua. No mastique ni triture las cápsulas. No abra las cápsulas.

Si toma más IBRANCE del que debe

Si toma demasiado IBRANCE, consulte a un médico o acuda inmediatamente a un hospital. Puede que sea necesario un tratamiento de emergencia.

Lleve el envase y este prospecto para que el médico sepa qué ha estado tomando.

Si olvidó tomar IBRANCE

Si olvida una dosis o vomita, tome la siguiente dosis como estaba previsto. No tome una dosis doble para compensar las cápsulas olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con IBRANCE

No interrumpa el tratamiento con IBRANCE a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte con su médico inmediatamente si manifiesta cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, debilidad, dificultad para respirar, sangrado o tendencia a los cardenales, que podrían ser un signo de un trastorno grave de la sangre.

Otros efectos adversos de IBRANCE pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones.
- Reducción del número glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.
- Sensación de cansancio.
- Apetito disminuido.
- Inflamación de la boca y los labios (estomatitis), náuseas, vómitos, diarrea.
- Erupción.
- Pérdida del cabello.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Fiebre con reducción del recuento de glóbulos blancos (neutropenia febril).
- Visión borrosa, aumento del lagrimeo, ojo seco.
- Alteraciones hepáticas en los análisis de sangre.
- Trastorno del gusto (disgeusia).
- Sangrado de nariz.
- Piel seca.
- Debilidad.
- Fiebre.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a **través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IBRANCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco o en el blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o tiene signos de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IBRANCE

- El principio activo es palbociclib. IBRANCE cápsulas duras está disponible en diferentes concentraciones.
- IBRANCE 75 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 75 mg de palbociclib.
- IBRANCE 100 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 100 mg de palbociclib.
- IBRANCE 125 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 125 mg de palbociclib.
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio tipo A, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: shellac, dióxido de titanio (E171), hidróxido de amonio (solución 28%), propilenglicol, simeticona (ver sección 2 “IBRANCE contiene lactosa”).

Aspecto del producto y contenido del envase

- IBRANCE 75 mg se presenta en forma de cápsulas duras, opacas, con cuerpo de color naranja claro (con “PBC 75” impreso en blanco) y tapa de color naranja claro (con “Pfizer” impreso en blanco).
- IBRANCE 100 mg se presenta en forma de cápsulas duras, opacas, con cuerpo de color naranja claro (con “PBC 100” impreso en blanco) y tapa de color caramelo (con “Pfizer” impreso en blanco).
- IBRANCE 125 mg se presenta en forma de cápsulas duras, opacas, con cuerpo de color caramelo (con “PBC 125” impreso en blanco) y tapa de color caramelo (con “Pfizer” impreso en blanco).

Está disponible en blísters de 21 cápsulas duras y en frascos de plástico de 21 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Friburgo
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel.:+48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.