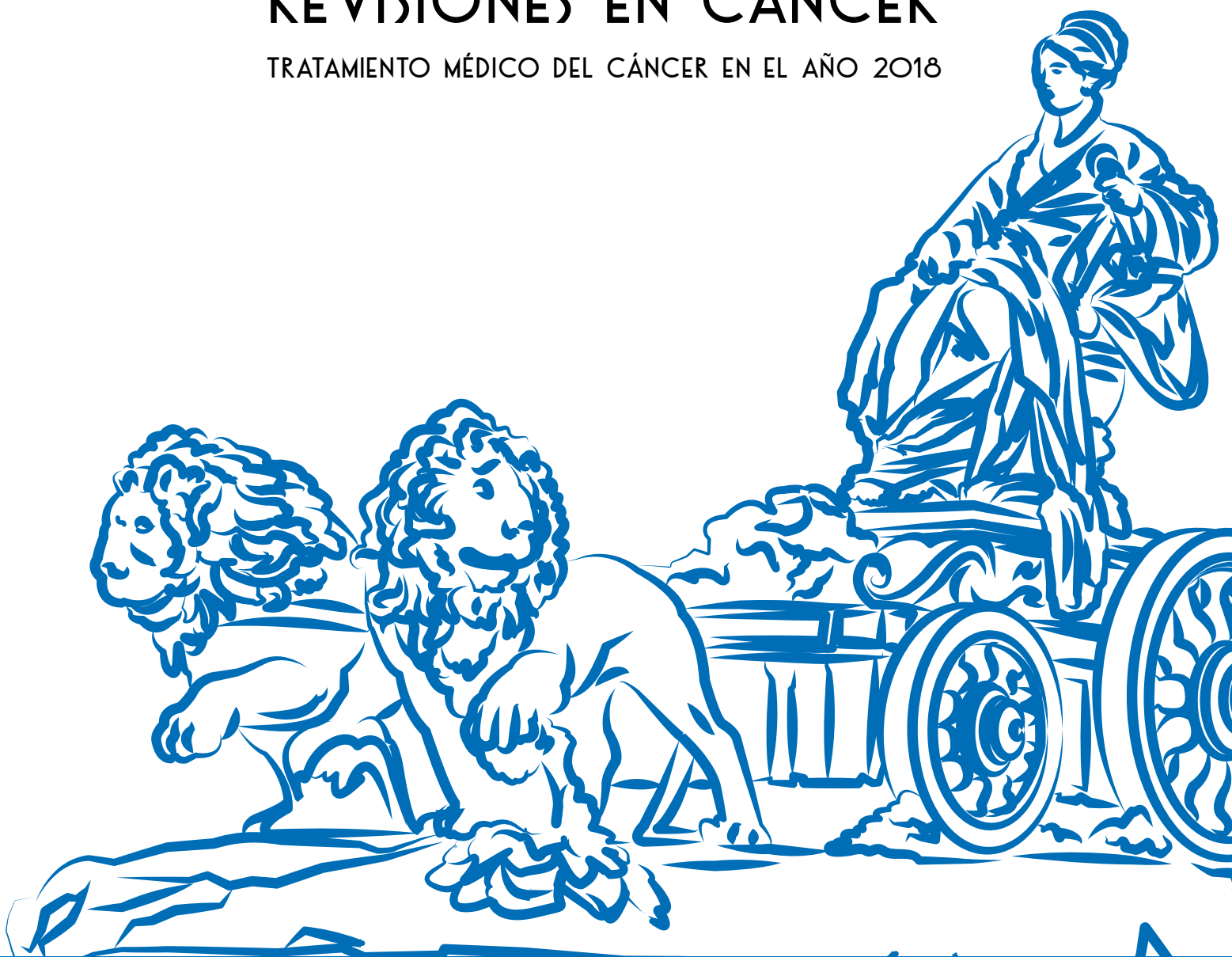


revisiones en

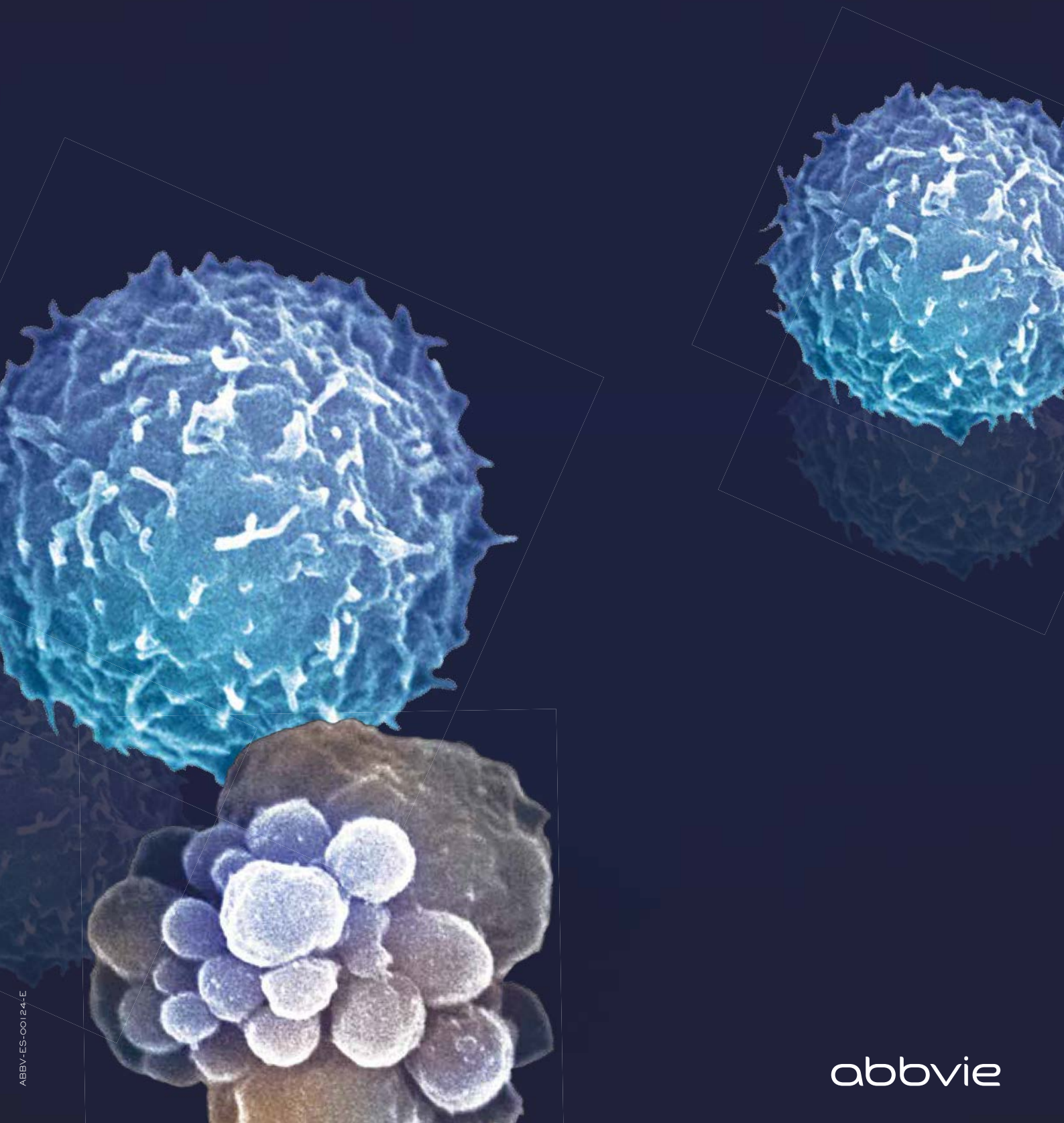
CÁNCER

XX SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EN EL AÑO 2018



COMPROMETIDOS CON LA ONCOLOGÍA



XX SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EN EL AÑO 2018



© Copyright 2018. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



SUMARIO

■ Carta de Bienvenida	4
<i>Prof. Eduardo Díaz Rubio y Dr. Pedro Pérez Segura</i>	
■ Entrevista	6
<i>Dr. Ovidio Fernández Calvo</i>	
■ Entrevista.....	8
<i>Dr. Javier Puente Vázquez</i>	
■ Entrevista.....	11
<i>Dra. Ana Vivancos Prellezo</i>	
■ Entrevista.....	15
<i>Dra. Dolores Isla Casado</i>	
■ Entrevista	17
<i>Dr. Andrés Poveda Velasco</i>	
■ Programa Científico	21
■ Madrid, una ciudad sin fin.....	29
■ ¿Te perdiste Revisiones en Cáncer 2017?	31
■ RR.SS. en Revisiones en Cáncer.....	38

Carta de Bienvenida



Eduardo Díaz-Rubio



Pedro Pérez Segura

Querid@s amig@s:

Un año más, y ya van 20, se celebra en Madrid el Simposio de Revisiones en Cáncer, cuyo objetivo principal se centra en establecer un foro de discusión para la oncología médica sobre el estado del arte del tratamiento médico de los tumores sólidos. En él, además de dar entrada a todas las novedades terapéuticas, se pretende marcar la frontera de lo que puede considerarse asistencia estándar y lo que es investigación clínica, situación que en nuestra especialidad no siempre está del todo clara.

Los avances producidos en el conocimiento de la biología molecular se han traducido en los últimos años en un espectacular desarrollo de la oncofarmacogenómica y de la oncofarmacogenética, en un fenómeno que podemos considerar único en la medicina clínica. De esta manera desde el año 2000 se han introducido en la clínica más de 20 nuevos fármacos basados en dianas moleculares, y en muchos casos con la existencia de biomarcadores. Más recientemente, los nuevos hallazgos en la interacción de las células inmunes con las células tumorales están dando lugar al desarrollo de los inhibidores de los *checkpoints* inmunológicos, con un desarrollo de fármacos que están revolucionando la oncología. También en el campo de la quimioterapia se han producido avances trascendentales, ya mediante la incorporación de nuevos agentes o por un conocimiento mejor de su utilización. Por último los nuevos conocimientos de la hormonoterapia están dando lugar a fármacos que en algunos tumores están cambiando su historia natural de manera dramática.



Todo lo anterior se ha traducido en un cambio drástico en el escenario de los resultados de los tumores sólidos, tanto en lo que se refiere al tratamiento adyuvante como al tratamiento de la enfermedad avanzada, habiéndose en muchos casos transformado el cáncer en una enfermedad crónica. Ninguna otra especialidad ha tenido un desarrollo terapéutico tan espectacular como la oncología. Sin embargo es evidente que estos nuevos fármacos, aunque tengan un perfil de seguridad diferente a la quimioterapia clásica, también presentan una determinada toxicidad que es preciso enfocar adecuadamente, además de un impacto económico que debemos conocer. En el Simposio de Revisiones en Cáncer de este año 2018 se presentan una gran cantidad de novedades terapéuticas que hay que saber digerir, para poder trasladarlas de manera adecuada y eficiente a la clínica del día a día.

Para nosotros es un gran placer y un gran honor poder coordinar este simposio en el que participan 115 ponentes y en el que se van a desarrollar 23 sesiones durante dos días y medio. Como otros años, estamos seguros de que el Simposio se convertirá en un lugar de encuentro de los oncólogos médicos de toda la geografía española. En definitiva, nuestro fin es conseguir la máxima formación y calificación de nuestros médicos orientando siempre los resultados al mayor beneficio de los pacientes.

Por todo lo anterior les queremos dar la bienvenida a este Simposio, con el deseo de que les pueda ser de la máxima ayuda.

Finalmente quisieramos dar las gracias a cuantas personas y entidades han intervenido para hacerlo posible y garantizar el éxito de estas jornadas.

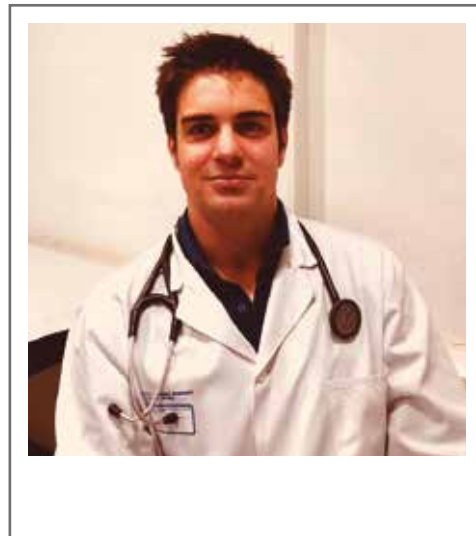
Eduardo Díaz-Rubio
Pedro Pérez Segura
Coordinadores Científicos del Simposio



Ovidio Fernández Calvo

Servicio de Oncología Médica.
Complejo Hospitalario de Ourense.
Ourense

“En nuestra práctica clínica debemos individualizar cada caso, valorando las características de la enfermedad, el paciente y sus comorbilidades y las potenciales toxicidades de los tratamientos”



P. Realmente, ¿qué ha aportado Opdivo en el panorama del RCC?

R. Nivolumab es el primer fármaco de un grupo terapéutico, los anti PD-1, que ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global, en pacientes con cáncer renal avanzado que han recibido una terapia sistémica previa con fármacos antiangiogénicos. Además, presenta un perfil de toxicidad favorable, y una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados, aspecto muy importante en pacientes con enfermedad avanzada.

P. ¿Por qué debemos elegir la IO en pacientes con tumores renales tan VEGFR dependientes?

R. Los datos del estudio pivotal Checkmate 025 están basados en una población que ha sido tratada previamente con terapia antiangiogénica, e indican que nivolumab es eficaz independientemente de la terapia previa utilizada en primera línea y de la eficacia de la misma. El cáncer renal es un tumor inmunogénico, como lo demuestra el hecho de un importante nivel de infiltración linfocitaria, la existen-



cia de regresiones espontáneas o las respuestas a agentes inmunoterápicos como la IL-2 o el IFN- α . Además, es importante destacar que, los datos a largo plazo de los estudios iniciales, indican que existe un porcentaje de pacientes que presentan respuestas mantenidas a lo largo del tiempo.

P. ¿Cuál es el paciente candidato a recibir Opdivo?

R. Nivolumab ha demostrado un beneficio en supervivencia en todos los subgrupos poblacionales analizados, independientemente del grupo pronóstico, número y localización de metástasis, terapia inicial etc... Teniendo en cuenta esto, en nuestra práctica clínica debemos individualizar cada caso, valorando las características de la enfermedad, el paciente y sus comorbilidades y las potenciales toxicidades de los tratamientos.

P. En pacientes con metástasis óseas, ¿qué puede aportar Opdivo?

R. El análisis específico de la población con metástasis óseas realizado en el estudio pivotal, demuestra un beneficio en supervivencia global en esta población. Además, datos de vida real publicados, en los que se incluyen a este grupo de pacientes, muestran resultados similares.

"Nivolumab ha demostrado un beneficio en supervivencia en todos los subgrupos poblacionales analizados, independientemente del grupo pronóstico, número y localización de metástasis"

P. ¿Cuál es el mejor momento para beneficiarse de una inmunoterapia en cáncer renal?

R. En el momento actual nivolumab está indicado tras fracaso a un tratamiento previo de primera línea, presentando el mayor beneficio en supervivencia global cuando se utiliza inmediatamente después de la misma. Sin embargo, los resultados del estudio CkeckMate 214 presentado en Esmo 2017, indican una importante actividad de la combinación de nivolumab e ipilimumab en la primera línea de tratamiento, por lo que en un futuro próximo, se adelantará su uso a esta situación.

Javier Puente Vázquez

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico San Carlos.
Madrid

“El trabajo con equipos multi
e interdisciplinares es una
recomendación para el correcto
manejo de la enfermedad oncológica
allí donde esté”



P. El cáncer de próstata ha avanzado de forma muy llamativa en los últimos 5 años. ¿Cómo ve el panorama del cáncer de próstata a corto plazo?

R. El panorama terapéutico del cáncer de próstata ha sido objeto de una incorporación de fármacos en la última década, incluyendo dos fármacos de terapia hormonal (dirigidos a la síntesis o al receptor androgénico), dos fármacos de quimioterapia (docetaxel y cabazitaxel), un fármaco de inmunoterapia (sólo en el ámbito norteamericano) y un radiofármaco como

es el Radium-223. Esto ha ocurrido en un breve espacio de tiempo, en apenas 6-7 años, en diferentes escenarios terapéuticos y que obliga a una toma de decisiones basadas fundamentalmente en numerosos factores en ausencia de un potencial biomarcador. Recientemente estamos observando cómo algunos de estos fármacos se están incorporando a escenarios terapéuticos en fases más precoces; lo cual obliga también a seleccionar adecuadamente las potenciales secuenciaciones de fármacos y lograr así la mejor supervivencia para nuestros pacientes.



P. A día de hoy, ¿en qué parámetros se puede apoyar el clínico para la selección de los tratamientos más adecuados?

R. Realmente, la ausencia de ciertos factores de respuesta a cada uno de los medicamentos obliga a buscar otras herramientas que de alguna manera nos permita una selección racional de las diferentes opciones terapéuticas. En este sentido, la inmensa mayoría de las veces, nos guiamos por las características de los pacientes que han sido incluidos en los diferentes ensayos clínicos. Cuando estamos en situaciones donde diferentes fármacos están posicionados en la misma indicación, debemos ser capaces de analizar en profundidad los factores que de alguna manera sirven para seleccionarlos, basados fundamentalmente en factores clínicos como la edad, el volumen de enfermedad, el tiempo de implicación del PSA, el Gleason, etcétera, a los que hay que añadir la toxicidad asociada a los medicamentos, la preferencia de los médicos y de los pacientes o el acceso a esas drogas.

P. ¿Qué se espera en un futuro del seguimiento del paciente con CPRcm?

R. Que nos permita monitorizar la respuesta al tratamiento y poder identificar de alguna forma todos aquellos pacientes que no se están beneficiando del tratamiento.

P. ¿En su centro existe comité de tumores? ¿Qué opina de los equipos de trabajo multidisciplinarios en el entorno de la oncología genitourinaria?

R. Sí, hay comité de tumores. Creo que el trabajo con equipos multi e interdisciplinarios es una recomendación para el correcto manejo de la enfermedad oncológica allí donde esté, y los tumores urológicos no son ajenos a esta forma de enfocar el

problema del cáncer, que va a necesitar del aporte y del conocimiento de diferentes especialidades. En nuestro ambiente hablamos de la presencia de urólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, patólogos, radiólogos, médicos nucleares y otros diferentes especialistas que tienen algo que decir en el manejo de la enfermedad. De tal manera que la visión holística del cáncer es necesaria para un correcto diálogo terapéutico y de alguna forma cada uno de estos especialistas puede aportar su visión en diferentes fases de la enfermedad para lograr los objetivos. Es imprescindible que se trabaje de forma conjunta para poder de alguna forma seleccionar adecuadamente los tratamientos que vamos a aplicar en cada una de las etapas de esta enfermedad y de alguna forma ser capaz de proporcionar los mejores resultados en salud para nuestra población.

P. ¿Qué opina del farmacéutico hospitalario como miembro relevante en los procesos de toma de decisión? ¿Por qué?

R. La figura del farmacéutico hospitalario se está incorporando cada vez más a estas sesiones multidisciplinarias. Su aporte anteriormente era visto como algo más alejado pero hoy en día estamos conociendo cómo ellos se están involucrando en el manejo de los pacientes y les permite ver la realidad terapéutica actual. Yo creo que es importante y esencial el concurso de estos farmacéuticos hospitalarios ya que van a ayudarnos tanto en la adherencia a los tratamientos como en el seguimiento de los pacientes.

P. A la vista de los fármacos en investigación en el largo plazo, ¿Qué novedades se esperan?

R. Yo creo que hay dos grandes escenarios. A lo largo de este 2018 vamos a asistir a la incorporación de algún fármaco nuevo como puede ser la apalutamida o a la aparición de datos con enzalutamida



en escenarios clínicos en los que antes no teníamos alternativa, como el cáncer de próstata con elevación del PSA sin metástasis. Por otro lado, seguimos trabajando en la identificación de potenciales activos de respuesta a los medicamentos; en este sentido se están llevando a cabo ensayos clínicos en poblaciones especiales, bien con déficit de genes reparadores o bien con expresión de alguna proteína en concreto, que darán resultados en los próximos años. A esto hay que añadirle, por supuesto, todo el trabajo de investigación básica que sigue explorando la aparición de factores predictivos de respuesta a los medicamentos que actualmente estamos manejando.

P. ¿Cómo cree que va a evolucionar el manejo del paciente con cáncer de próstata en ese contexto terapéutico aún más complejo?

R. Quiero pensar que, en un futuro no muy lejano, la toma de decisiones terapéuticas en cáncer de próstata se haga basándonos en criterios objetivos del conocimiento de la biología del cáncer en ese momento en concreto, no en factores pronósticos, de rutina o

“El trabajo con equipos multi e interdisciplinarios es una recomendación para el correcto manejo de la enfermedad oncológica allí donde esté”

laboratorio, que de alguna forma son información indirecta de lo que está ocurriendo. Yo tengo la esperanza de que en los próximos años seamos capaces de comprender adecuadamente el cáncer de próstata de la mano de la biología molecular y de monitorizar lo

que está ocurriendo gracias a la biopsia líquida y poder seleccionar adecuadamente terapias que de alguna forma controlen la enfermedad, evitando también tratamientos que pueden ser más agresivos y que no aportan ningún tipo de beneficio a los pacientes.

P. ¿Va a ser diferente el papel del oncólogo en ese contexto?

R. Tengo la seguridad de que el papel del oncólogo médico en el cáncer de próstata va a continuar creciendo con el conocimiento y el manejo de la enfermedad en diferentes escenarios porque es la especialidad que mejor va a comprender la visión global y holística de esta enfermedad de la mano de la biología del cáncer y va a ser capaz de seleccionar adecuadamente las mejores terapias basándonos en esa información biológica, de tal manera que lejos de ser cada vez menor, el rol de nuestra especialidad va a seguir incrementándose en los próximos años.

Ana Vivancos Prellezo

Head, Cancer Genomics Lab.
Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO).
Barcelona

La ventaja más obvia de la biopsia líquida es que permitirá llevar a cabo la monitorización a tiempo real de los pacientes, para detección de mutaciones que otorgan sensibilidad o resistencia a distintos tratamientos aprobados



P. ¿Cuáles son las ventajas de una biopsia líquida, usando la tecnología BEAMing, vs. una biopsia de tejido tumoral?

R. La ventaja más obvia de la biopsia líquida es que permitirá llevar a cabo la monitorización a tiempo real de los pacientes, para detección de mutaciones que otorgan sensibilidad o resistencia a distintos tratamientos aprobados. Entre otras aplicaciones novedosas y que se encuentran en fase de investigación, están la del valor pronóstico y predictivo de recurrencia tras cirugía, supervivencia libre de enfermedad

a determinados agentes biológicos o supervivencia global. Las anteriores aplicaciones no pueden realizarse sobre muestra de tejido tumoral o resulta elevadamente problemático para la calidad de vida de los pacientes.

P. ¿Qué importancia tiene la sensibilidad de la técnica de biopsia líquida, concretamente BEAMing, en la detección de mutaciones?

R. La sensibilidad en biopsia líquida es un aspecto clave, dada la cantidad variable de DNA circulante



de tumor que detectamos en los pacientes, entre 0,01-100%. Sabemos que BEAMing es una de las tecnologías más sensibles en la actualidad, con lo que al utilizarla, minimizamos los falsos negativos en nuestros resultados.

“Entre otras aplicaciones novedosas y que se encuentran en fase de investigación, están la del valor pronóstico y predictivo de recurrencia tras cirugía, supervivencia libre de enfermedad a determinados agentes biológicos o supervivencia global”

P. ¿Son todas las técnicas de biopsia líquida equivalentes?

R. No, todas las técnicas que se utilizan para realizar ensayos de biopsia líquida no son equivalentes. Hay

distintas variables a tener en cuenta: la sensibilidad analítica, ya mencionada, así como la cantidad de mutaciones interrogadas por el test, las técnicas de PCR Digital requieren un ensayo por mutación a detectar mientras que el NGS permite secuenciar genes completos.

P. ¿Cuál es el valor pronóstico de la fracción alélica mutada (MAF) en la supervivencia global de los pacientes con CCRm?

R. Nuestros datos (y de otros) indican que la presencia de una MAF elevada en situación basal tiene valor pronóstico negativo en la supervivencia global de los pacientes de mCRC. Esto lo hemos visto hasta el momento en el caso de los pacientes RAS mutados, sobre los que podemos obtener el dato de MAF a través de BEAMing.

P. ¿Considera que los datos obtenidos con la plataforma OncoBEAM™ RAS CRC le permiten al oncólogo tomar una decisión terapéutica?

R. Esa decisión es algo que prefiero dejar a los oncólogos, desde el laboratorio desde luego hemos visto que en mCRC la concordancia entre primario y plasma es de alrededor del 90%, prácticamente total. Desde el punto de vista de valor clínico añadido, estamos viendo el posible valor del MAF en plasma para el pronóstico del paciente, con lo que yo creo que cada vez veremos un mayor uso de estas técnicas de biopsia líquida vs. tumor.

Sysmex Inostics

Tests **OncoBEAM™**

Detectando mutaciones clínicamente recurrentes
con una simple extracción de sangre



KRAS
EGFR

BRAF

PIK3CA

NRAS
BRAF
KRAS

Visite nuestra web www.sysmex.es
para conocer más sobre nuestros
tests OncoBEAM™

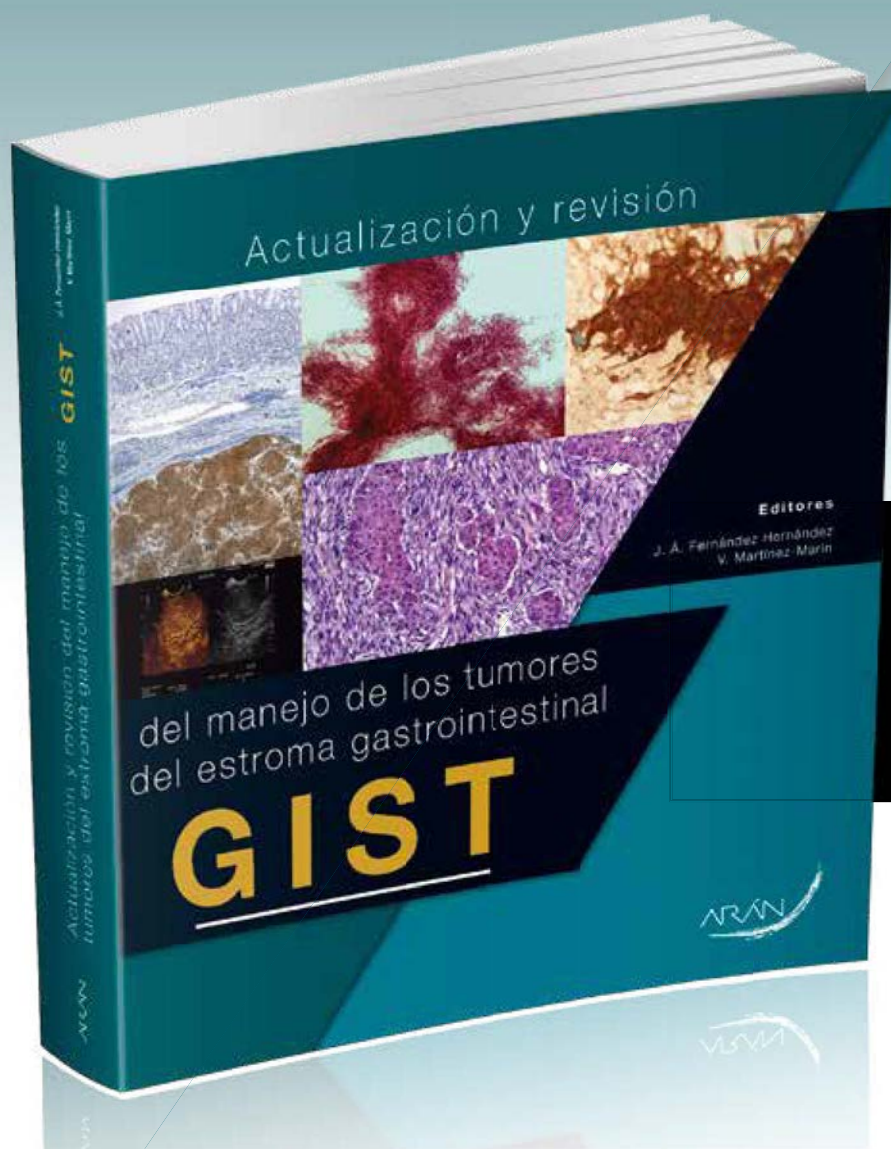
Actualización y revisión

del manejo de los tumores
del estroma gastrointestinal

GIST

Presentación del libro

jueves, 8 de febrero 2018 - 14:00 horas
SALÓN MADRID IV



Editores

J. Á. Fernández Hernández
V. Martínez-Marín



Dolores Isla Casado

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

“En los últimos años se han realizado importantes progresos en el área de la biología molecular en este tumor y en la identificación de dianas terapéuticas que nos ofrecen oportunidades para alcanzar por fin beneficios en su pronóstico”



P. ¿Cómo ha evolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico en los últimos años?

R. Durante las últimas tres décadas han sido pocos los avances observados en un tumor con un pronóstico verdaderamente adverso, los avances sobre todo han estado relacionados con mejoras en radioterapia. Pero en los últimos años se han realizado importantes progresos en el área de la biología molecular en

este tumor y en la identificación de dianas terapéuticas que nos ofrecen oportunidades para alcanzar por fin beneficios en su pronóstico.

P. ¿Qué líneas de investigación más prometedoras hay en la actualidad?

R. Destaco sobre todo la actuación a nivel de la vía NOTCH con inhibidores de DLL3 como rovalpituzumab; la inhibición de procesos epigenéticos en parti-



cular sobre la diana EZH2; los inhibidores de la reparación del ADN como los de PARP; los inhibidores del ciclo celular a través de WEE1; y por último la inmunoterapia con inhibidores de PD1/PDL1 y CTLA4 y otros fármacos.

P. La medicina personalizada ¿será factible en el cáncer de pulmón microcítico como lo ha sido en el cáncer de pulmón no microcítico?

R. Yo soy optimista y creo que la intensa investigación en marcha focalizada en aspectos críticos de la biología de este tumor está generando modelos preclínicos y ensayos clínicos prometedores identificando dianas y biomarcadores para una oncología personalizada también en carcinoma microcítico de pulmón.

“Yo soy optimista y creo que la intensa investigación en marcha focalizada en aspectos críticos de la biología de este tumor está generando modelos preclínicos y ensayos clínicos prometedores”

P. ¿Qué biomarcadores hay en la actualidad?

R. De momento el único ya definido en carcinoma microcítico de pulmón es la expresión de DLL3 que está ligado al tratamiento con el anticuerpo conjugado rovalpituzumab, con resultados iniciales de ensayos clínicos positivos en pacientes pretratados y con investigación en marcha también en 1ª línea y con combinaciones. Otros biomarcadores están menos identificados, tal vez mencionar la expresión de SLFN11 para inhibidores de PARP. Y para la inmunoterapia la expresión de PDL1 no está claro todavía que sea un biomarcador en carcinoma microcítico de pulmón pero tal vez tenga algún papel la carga mutacional tumoral.

Andrés Poveda Velasco

Servicio de Oncología Médica.
Instituto Valenciano de Oncología.
Valencia

La complejidad de la enfermedad hace del trabajo en equipos multidisciplinares el punto clave para garantizar el mayor éxito terapéutico.



P. Si hablamos de cáncer de ovario en el contexto de los tumores ginecológicos, ¿qué podría destacar en cuanto a su epidemiología y gravedad?

R. Este tipo de cáncer se diagnostica en más del 70% de los casos en fases avanzadas, ya que su diagnóstico precoz aun siendo vital es difícil. Esto marca esta enfermedad, pues la supervivencia en estadios iniciales es del 80% frente al 35-40% en fase avanzada. Suele presentarse entre los 45 y los 75 años. No se le conoce ningún factor de riesgo direc-

tamente asociado, pero se relaciona con la edad (no es frecuente antes de los 40 años) y la maternidad, pues las mujeres que no han tenido hijos presentan mayor predisposición a padecerlo.

P. ¿Qué avances destacaría en el tratamiento de este tumor en los últimos años?

R. La complejidad de la enfermedad hace del trabajo en equipos multidisciplinares el punto clave para garantizar el mayor éxito terapéutico. Según confirman los resultados de numerosos estudios clínicos,



la clave del correcto tratamiento del cáncer de ovario es la resección completa de la enfermedad realizada por un ginecólogo experto en cáncer de ovario y el posterior tratamiento médico (con quimioterapia, antiangiogénicos, y en breve esperamos otras grandes novedades). Esto impacta en la supervivencia. Por lo tanto uno de los avances en los últimos años es el manejo en equipos expertos.

“El tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario en recaída que responde a derivados de platino con inhibidores de PARP ha cambiado la práctica clínica del tratamiento de estas pacientes”

Otros avances han venido de la mano de la biología molecular. Antiangiogénicos e inhibidores de PARP han aumentado el tiempo libre de progresión y por lo tanto han retrasado significativamente la necesidad

de nuevos tratamientos. Pregúnteles a las pacientes si este hecho es relevante, es histórico.

P. Últimamente se ha introducido el concepto de “Tratamiento de mantenimiento” en el cáncer de ovario. ¿En qué consiste? ¿Tiene impacto en el pronóstico?

R. El tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario en recaída que responde a derivados de platino con inhibidores de PARP ha cambiado la práctica clínica del tratamiento de estas pacientes. Es un tratamiento que además es cómodo (oral), con estudios que confirman que mejora la calidad de vida. Impacta en el pronóstico, nunca antes vi resultados tan buenos: disminución de riesgo de recaída de hasta el 70%. ¿No le parece relevante? ¡Es un hito!

P. Usted ha mencionado anteriormente que los iPARP son un avance importante en los últimos años. ¿Qué tipo de pacientes se pueden beneficiar de ellos?

R. Las pacientes que más beneficio presentan son las que tienen mutación del gen BRCA. Pero lo que el estudio NOVA confirma (niraparib contra placebo) es que pacientes sin mutación que responden a platino en recaída también se benefician de inhibidores de PARP. Se amplía el espectro de pacientes “beneficiales” del 25 al 50% al menos.

Alrededor del **85%**
de pacientes con
enfermedad avanzada
recidivan.*

Pero en los últimos
7 AÑOS
una organización ha estado impulsando
el progreso

Una empresa con **7**
ensayos clínicos
en todo el mundo

y con más de **700** profesionales
en Europa y EE.UU

&

que comparten
1 compromiso
para cambiar las cifras
de las mujeres que afrontan con valentía

el cáncer de ovario.



* Referencia: Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F.
The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:613980.

TESARO Bio Spain S.L.U | Camino de la Zarzuela 19, 1ºC 28023 Madrid, España
+34 91 048 03 00 | contacto-es@tesarobio.com
contacto-pt@tesarobio.com (Portugal) | Información médica: +34 911 147 439
TESARO y el diseño del logotipo presente en este material son marca registrada de TESARO, Inc.
©2017 TESARO, Inc. Todos los derechos reservados. ES-COR00118

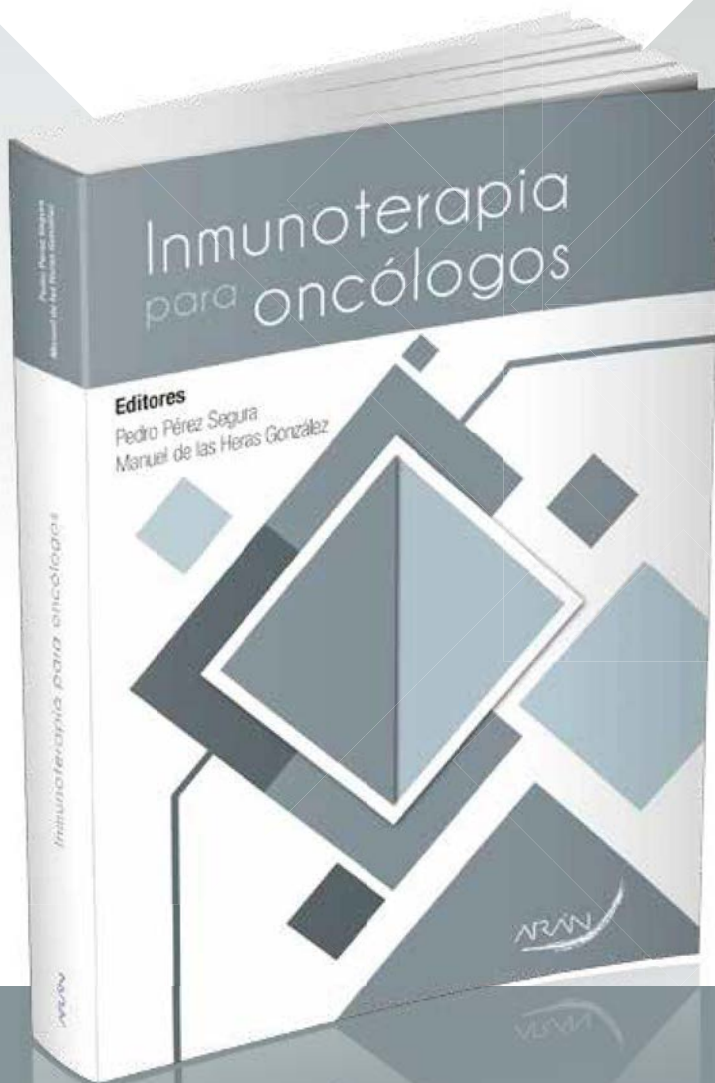
— Presentación del libro —

Inmunoterapia para oncólogos

Fecha: Jueves, 8 de febrero de 2018

Hora: 14:50 a 15:00

Lugar: Salón Madrid IV (Hotel NH Collection Madrid Eurobuilding)



Editores

Pedro Pérez Segura

Manuel de las Heras González

Programa Científico

Miércoles, 7 de febrero de 2018

09:00-09:15 h INAUGURACIÓN y PRESENTACIÓN DEL SIMPOSIO

09:15-10:35 h **SESIÓN 1**

TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL. EXPERIENCIAS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Con la colaboración de PFIZER

10:20-10:35 h DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

10:35-11:55 h **SESIÓN 2**

CÁNCER DE PRÓSTATA: EL RETO ES EL PACIENTE

Con la colaboración de ASTELLAS

11:20-11:35 h DISCUSIÓN

11:35-11:55 h DESCANSO

11:55-12:55 h **SESIÓN 3**

NOVEDADES EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO. NUEVOS ENFOQUES Y MÁS EXPERIENCIA

Con la colaboración de JANSSEN

12:35-12:55 h DISCUSIÓN

12:55-13:50 h **SESIÓN 4**

CÁNCER DE PRÓSTATA: NUEVOS LOGROS

Con la colaboración de SANOFI y BAYER

13:25-13:40 h DISCUSIÓN

13:40-13:50 h DESCANSO

13:50 h COMIDA SALÓN FLORENCIA

13:50-15:20 h **SESIÓN 5 - ALMUERZO DE TRABAJO (SALÓN MADRID IV)**

MEDICINA DE PRECISIÓN: NUEVAS PLATAFORMAS

Con la colaboración de SYSMEX y NANOSTRING

14:35-14:55 h DISCUSIÓN

14:55-15:20 h DESCANSO

Tratamiento médico del cáncer en el año 2018



- 15:20-17:00 h **SESIÓN 6**
CÁNCER RENAL Y DEL UROTELIO: NUEVOS LOGROS
Con la colaboración de EISAI, IPSEN, NOVARTIS, PIERRE FABRE
- 16:20-16:40 h DISCUSIÓN
- 16:40-17:00 h DESCANSO
- 17:00-17:50 h **SESIÓN 7**
CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO
Con la colaboración de MERCK, EISAI
- 17:30-17:50 h DISCUSIÓN
- 17:50-19:10 h **SESIÓN 8**
NUEVOS ASPECTOS CLÍNICO TERAPÉUTICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN EGFR MUTADO
Con la colaboración de ASTRAZENECA, BOEHRINGER y ROCHE
- 18:50-19:10 h DISCUSIÓN
- 19:10-20:30 h **SESIÓN 9**
CÁNCER DE PULMÓN II. EXISTEN OTROS ADEMÁS DE LOS EGFR +
Con la colaboración de PFIZER, BOEHRINGER y ROCHE
- 20:10-20:30 h DISCUSIÓN
- Jueves, 8 de febrero de 2018
- 08:30-09:30 h **SESIÓN 10**
BIOTECNOLOGÍA APLICADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL
Con la colaboración AMGEN
- 09:10-09:30 h DISCUSIÓN
- 09:30-10:55 h **SESIÓN 11**
FACTORES DECISIVOS EN CÁNCER COLORECTAL METASTÁSICO PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO TRAS LA PROGRESIÓN A UNA PRIMERA LÍNEA CON OXALIPLATINO: PAPEL DE AFLIBERCEPT
Con la colaboración SANOFI
- 10:15-10:35 h DISCUSIÓN
- 10:35-10:55 h DESCANSO
- 10:55-12:25 h **SESIÓN 12**
NUEVOS RETOS PARA EL ONCÓLOGO MÉDICO
Con la colaboración PIERRE FABRE, SANOFI, NUTRICIA, KYOWA KIRIN
- 12:10-12:25 h DISCUSIÓN



XTA-17ANUNCIO TERRAIN.1 Fecha de elaboración: Julio/17



*Ganando terreno al
CPRCm*

La vida no tiene por qué cambiar

XTANDI es una nueva opción para los pacientes con CPRCm* asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la deprivación androgénica¹.

Su mecanismo de acción directo² ofrece mejoras significativas en supervivencia global³ y prolonga el tiempo a quimioterapia de meses a años manteniendo la calidad de vida³.

XTANDI es en general bien tolerado, su dosificación es cómoda y sencilla y no requiere la administración de corticoides ni monitorizaciones adicionales^{1,3,4}.

Bibliografía: 1. Ficha técnica de XTANDI. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. 2. Tran C *et al. Science* 2009; **324**(5928): 787-790. 3. Beer TM *et al. N Engl J Med* 2014; **371**: 424-33. 4. Shore ND *et al. Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):153-63.

*CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico.

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.** Xtandi 40 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula blanda contiene 40 mg de enzalutamida. **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula blanda contiene 52,4 mg de sorbitol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsulas blancas oblongas (de aproximadamente 20 x 9 mm), de color blanco a blanquecino, con "ENZ" impreso en tinta negra en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: a) el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología.** La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 a una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. **Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.** Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada. **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** No existe una recomendación de uso específica para enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. **Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de crisis epilépticas. Se debe tener precaución al administrar Xtandi a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otros factores de predisposición, entre ellos, lesión cerebral subyacente, ictus, tumores cerebrales primarios o metastásicos cerebrales, o alcoholismo. Además, el riesgo de crisis epilépticas puede ser mayor en los pacientes tratados con medicamentos concomitantes que reducen el umbral epiléptico. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. **Síndrome de encefalopatía posterior reversible.** Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. **Uso concomitante con otros medicamentos.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR) (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **Enfermedad cardiovascular reciente.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsades de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. **Uso con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clinicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Excipientes.** Xtandi contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad al tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. **Inhibidores del CYP2C8.** El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{max} de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C_{max} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozil) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). **Inhibidores del CYP3A4.** El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C_{max} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{max} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. **Efectos de los inhibidores del CYP2C8 y CYP3A4.** Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{max} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos. **Inducción enzimática.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas 2 (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clinicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR) = 0.882 (IC 90%: 0.767, 1.02)], mientras que la C_{max} disminuyó un 4% [GMR = 0.963 (IC 90%: 0.834, 1.11)]. Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Anticoagulantes (p. ej. acenocumarol, warfarina). • Antiepilepticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo). • Glucosidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos indeseados pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe evaluar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. **Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8.** Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clinicamente significativa del AUC o de la C_{max} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{max} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{max} de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. **Sustratos del gp-P.** Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. **Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1.** Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. **Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir Torsades de pointes, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disipiramide) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, morfioxifano, antipsicóticos, etc. deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). **Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.** Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Fertilidad.** Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si to una mujer embarazada. **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo u otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. **Embarazo.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3). **Lactancia.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, incluyendo crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otros factores de predisposición (ver sección 4.4) deben ser advertidos del riesgo de conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para determinar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, cefalea e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen, caldas, fracturas no patológicas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Si crisis epilépticas se presentaron en el 0,5% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo, y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/100$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y postcomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes: leucopenia, neutropenia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida*: edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos generales	muy frecuentes: astenia/fatiga
Trastornos psiquiátricos	frecuentes: ansiedad poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes: cefalea frecuentes: alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica no conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	no conocida*: prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	no conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: piel seca, prurito no conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes: fracturas** no conocida*: migraña, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: caldas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

** Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

Descripción de algunas reacciones adversas. **Crisis epiléptica.** En los ensayos clínicos controlados hubo 10 (0,5%) de los 2051 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo PREVAIL, siete (0,9%) de los 300 pacientes tratados post-quimioterapia con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una crisis epiléptica, mientras que no se produjeron crisis en los tratados con placebo. Varios de estos pacientes presentaban posibles factores contribuyentes que podrían haber aumentado independientemente su riesgo de sufrir crisis epilépticas. En el ensayo PREVAIL, un paciente (0,1%) de los 871 pacientes que no habían recibido quimioterapia tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, y un paciente (0,1%) que recibía placebo, tuvieron una crisis epiléptica. En los ensayos controlados con bicalutamida, 3 pacientes (0,8%) de los 380 pacientes tratados con enzalutamida que no habían recibido quimioterapia y 1 paciente (0,3%) de los 387 que recibían bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. En un ensayo de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6 % tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. El paciente debe ser informado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.aemps.gob.es. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS.** **5.1 Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula. Macrogol-8 glicérido de capricapropilo. Butilhidroxianisól (E320). Butilhidroxitolueno (E321). **Cubierta de la cápsula.** Gelatina. Solución de sorbitol sorbitol. Glicerol. Dioxidio de titanio (E171). Agua purificada. Tinta de impresión. Óxido de hierro negro (E172). **Flaiato de acetato de polivinilo.** 5.2 Incompatibilidades. No procede. **5.3 Periodo de validez.** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTE/Aluminio con 28 cápsulas blandas. Cada envase contiene 4 estuches de bolsillo (112 cápsulas blandas). **5.6 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. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Países Bajos. **7. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/113346/001. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 21/Junio/2013. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 06/2017. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP IVA: 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario (DH). Dispensación hospitalaria sin cupón preimprimido. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Para más información consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



12:25-13:40 h

SESIÓN 13

MELANOMA Y OTROS TUMORES DE LA PIEL

Con la colaboración MSD, PIERRE FABRE, NOVARTIS, MERCK-PFIZER

13:25-13:40 h

DISCUSIÓN

14:00 h

COMIDA SALÓN FLORENCIA

13:45-15:00 h

SESIÓN 14 - ALMUERZO DE TRABAJO (SALÓN MADRID IV)

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS

Con la colaboración LILLY, NOVARTIS, EISAI

13:45-15:00 h

PRESENTACIÓN LIBRO - GIST

14:30-14:50 h

DISCUSIÓN

14:50-15:00 h

PRESENTACIÓN LIBRO (SALÓN MADRID IV)

Inmunoterapia para oncólogos

15:00-16:05 h

SESIÓN 15

NUEVOS PROGRESOS TERAPÉUTICOS EN TUMORES DIGESTIVOS

Con la colaboración de MERCK, SERVIER, LILLY

15:45-16:05 h

DISCUSIÓN

16:05-17:10 h

SESIÓN 16

CÁNCER DE PÁNCREAS Y TUMORES NEUROENDOCRINOS

Con la colaboración de SHIRE, CELGENE, PFIZER

16:50-17:10 h

DISCUSIÓN

17:10-17:30 h

DESCANSO

17:30-18:45 h

SESIÓN 17

CAMBIANDO EL PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Con la colaboración MSD

18:30-18:45 h

DISCUSIÓN

18:45-20:20 h

SESIÓN 18

CÁNCER DE MAMA

Con la colaboración de ASTRAZENECA, EISAI, NOVARTIS, PFIZER, ROCHE

20:00-20:20 h

DISCUSIÓN

Viernes, 9 de febrero de 2018

08:30-09:20 h

SESIÓN 19

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO

Con la colaboración ASTRAZENECA, PHARMAMAR

09:00-09:20 h

DISCUSIÓN

Tratamiento médico del cáncer en el año 2018



09:20-10:40 h

SESIÓN 20

SUPERVIVIENTES A LARGO PLAZO CON INMUNOTERAPIA

Con la colaboración de BMS

10:20-10:40 h

DISCUSIÓN

10:40-11:00 h

DESCANSO

SESIÓN ESPECIAL INMUNOTERAPIA

11:00-12:05 h

SESIÓN 21

INMUNOTERAPIA I: TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Con la colaboración de ASTRAZENECA, BMS y MSD

11:45-12:05 h

DISCUSIÓN

12:05-13:25 h

SESIÓN 22

INMUNOTERAPIA II: CÁNCER DE PULMÓN

Con la colaboración de ASTRAZENECA, BMS, MSD y ROCHE

13:05-13:25 h

DISCUSIÓN

13:25-14:45 h

SESIÓN 23

INMUNOTERAPIA III: TUMORES DEL TRACTO GENITOURINARIOS Y TUMORES DIGESTIVOS

Con la colaboración de BMS, MSD y ROCHE

14:25-14:45 h

DISCUSIÓN

14:45 h

CLAUSURA

Considere el uso de Xofigo® al primer signo de progresión tras terapia hormonal de primera línea^{2,3}

LIFE

JUST GOT LONGER

Referencias: **1.** Ficha técnica o resumen de las características del producto de Xofigo®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/> **2.** Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer*. Version 3.2016. National Comprehensive Cancer Network; 2016:1-108. **3.** Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. *Guidelines on Prostate Cancer*. European Association of Urology; 2016:1-146.

▼ 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. Xofigo 1100 kBq/ml solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml de solución contiene 1100 kBq de dicloruro de radio Ra 223 (dicloruro de radio-223 (²²³Ra), correspondientes a 0,58 ng de radio-223 (²²³Ra) en la fecha de calibración. El radio está presente en la solución en forma de ión libre. Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de dicloruro de radio-223 (²²³Ra) en la fecha de calibración). El radio-223 (²²³Ra) es un emisor de partículas alfa con un período de semidesintegración de 11,4 días. La actividad específica del radio-223 (²²³Ra) es de 1,9 MBq/ng. La desintegración en seis etapas del radio-223 (²²³Ra) a plomo-207 (²⁰⁷Pb) ocurre a través de radionucleidos hijos de corto periodo y se acompaña de diversas emisiones alfa, beta y gamma con diferentes energías y probabilidades de emisión. La fracción de energía emitida por el radio-223 (²²³Ra) y sus radionucleidos hijos en forma de partículas alfa es del 95,3% (rango de energías de 5,0-7,5 MeV). La fracción emitida en forma de partículas beta es del 3,6% (energías medias de 0,445 MeV y 0,492 MeV) y la fracción emitida en forma de radiación gamma es del 1,1% (rango de energía de 0,01-1,27 MeV). Ver figura 1 (Cadena de desintegración del radio-223 (²²³Ra) con sus periodos de semidesintegración y modo de desintegración) en la ficha técnica completa. **Excipientes con efecto conocido.** Cada ml de solución contiene 0,194 mmol (equivalentes a 4,5 mg) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección excipientes. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Solución isotónica, transparente e incolora, con un pH comprendido entre 6,0 y 8,0. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xofigo está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. **4.2 Posología y forma de administración.** Xofigo debe ser administrado únicamente por personas autorizadas para manejar radiofármacos en entornos clínicos designados y tras la evaluación del paciente por un médico cualificado. **Posología.** La pauta posológica de Xofigo es de una actividad de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de más de 6 inyecciones de Xofigo. Para información detallada sobre el cálculo del volumen que se debe administrar, ver la ficha técnica completa. **Edad avanzada.** En términos generales no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los de edades más jóvenes (< 65 años) en el estudio de fase III. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia hepática.** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en los pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el radio-223 no se metaboliza en el hígado ni se elimina por vía biliar, no se prevé que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética del dicloruro de radio-223. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. **Insuficiencia renal.** En el estudio clínico de fase III, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLCR]: 50 a 80 ml/min) y los de función renal normal. Se dispone de datos limitados para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCR: 30 a 50 ml/min). No se dispone de datos para los pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR < 30 ml/min) o nefropatía terminal. No obstante, dado que la excreción urinaria es mínima y la principal vía de eliminación son las heces, no se prevé que la insuficiencia renal afecte a la farmacocinética del dicloruro de radio-223. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. **Población pediátrica.** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para este medicamento en la población pediátrica en la indicación de cáncer de próstata. **Forma de administración.** Xofigo es para uso intravenoso. Se debe administrar mediante inyección lenta (generalmente de hasta 1 minuto de duración). La vía o cánula de acceso intravenoso debe lavarse con solución isotónica inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) antes y después de la inyección de Xofigo. Para instrucciones adicionales sobre el uso del medicamento, ver la ficha técnica completa. **4.3 Contraindicaciones.** No se conocen contraindicaciones para el uso de Xofigo. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Supresión de la médula ósea.** Se ha notificado supresión de la médula ósea, particularmente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia, en pacientes tratados con Xofigo. Por lo tanto, debe realizarse una evaluación hematológica a los pacientes en la situación basal y antes de cada dosis de Xofigo. Antes de la primera administración, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1,5 x 10⁹/l, el recuento plaquetario ≥ 100 x 10⁹/l y la hemoglobina ≥ 10,0 g/dl. Antes de las siguientes administraciones, el ANC debe ser ≥ 1,0 x 10⁹/l y el recuento plaquetario ≥ 50 x 10⁹/l. En caso de que no se observe una recuperación de estos valores en un plazo de 6 semanas después de la última administración de Xofigo, a pesar de la aplicación de tratamiento de soporte estándar, solo se continuará el tratamiento con Xofigo tras una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo. Debe tratarse con precaución a los pacientes con datos indicativos de reserva medular ósea comprometida, por ejemplo después de la administración previa de tratamiento con quimioterapia citotóxica y/o radioterapia (EBRT) o pacientes con cáncer de próstata con infiltración difusa avanzada del hueso (EOD4; "superscan"). Durante un estudio de fase III, se ha observado en estos pacientes un aumento de la incidencia de reacciones

Xofigo®
Dicloruro de radio-223
SOLUCIÓN INYECTABLE

adversas hematológicas como neutropenia y trombocitopenia. No se ha establecido la eficacia y seguridad de la quimioterapia citotóxica realizada después del tratamiento con Xofigo. Existen datos limitados que indican que los pacientes que recibieron quimioterapia después de Xofigo tenían un perfil hematológico similar en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia después de placebo. **Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xofigo en los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Debido a la excreción fecal de Xofigo, la radiación puede conducir al empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria aguda. Xofigo sólo debe ser administrado después de una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria aguda. **Compresión de la médula espinal.** En los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, debe completarse la aplicación del tratamiento de soporte estándar que esté clínicamente indicado antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo. **Fracturas óseas.** En los pacientes con fracturas óseas, debe procederse a la estabilización ortopédica de las fracturas antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo. **Osteonecrosis mandibular.** No se puede excluir un aumento del riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular (ONJ) en pacientes tratados con bifosfonatos y Xofigo. En el estudio de fase III, se han notificado casos de ONJ en 0,67% de los pacientes (4/600) en el grupo de Xofigo en comparación con 0,33% de los pacientes (1/301) en el grupo placebo. Sin embargo, todos los pacientes con ONJ también fueron expuestos a los bifosfonatos de forma previa o concomitante (por ejemplo, ácido zoledrónico) y a quimioterapia previa (por ejemplo, docetaxel). **Neoplasias malignas secundarias.** Xofigo contribuye a la exposición del paciente a la radiación acumulada global a largo plazo. Por lo tanto, la exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede estar asociada con un incremento del riesgo de cáncer y de anomalías hereditarias. En particular, puede aumentar el riesgo de osteosarcoma, síndrome mielodisplásico y leucemia. No se han notificado casos de cáncer causados por Xofigo en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años. **Toxicidad gastrointestinal.** Xofigo aumenta la incidencia de diarrea, náuseas, y vómitos (ver sección 4.8) lo cual puede conllevar a una deshidratación. La ingesta oral y el estado de los líquidos de los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica en caso de que experimenten diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos. Los pacientes que presenten señales o síntomas de deshidratación o hipovolemia deben ser tratados rápidamente. **Excipientes con efecto conocido.** En función del volumen administrado, este medicamento puede contener hasta 2,35 mmol (54 mg) de sodio por dosis, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones clínicas. Dado que no pueden excluirse interacciones con calcio y fosfato, unos días antes de empezar el tratamiento con Xofigo, debe considerarse interrumpir suplementos con estas sustancias y/o vitamina D. La quimioterapia concomitante con Xofigo puede tener efectos aditivos sobre la supresión de la médula ósea. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la quimioterapia concomitante con Xofigo. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Métodos anticonceptivos en hombres.** No se han realizado estudios de reproducción en animales con Xofigo. Debido a los efectos potenciales sobre la espermatogénesis asociados con la radiación, debe aconsejarse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Xofigo y hasta 6 meses después del mismo. **Embarazo y lactancia.** Xofigo no está indicado en las mujeres. Xofigo no debe utilizarse en las mujeres que están, o podrían estar, embarazadas o en período de lactancia. **Fertilidad.** No hay datos en humanos relativos al efecto de Xofigo sobre la fertilidad. Basándose en los estudios en animales, existe un riesgo potencial de que la radiación emitida por Xofigo pueda causar efectos adversos sobre la fertilidad. Los pacientes hombres deben solicitar consejo sobre la conservación de esperma antes del tratamiento. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No hay datos que indiquen ni se prevé que Xofigo afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad global de Xofigo se basa en los datos procedentes de 600 pacientes tratados con Xofigo en el estudio de fase III. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 10\%$) en los pacientes tratados con Xofigo fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves fueron trombocitopenia y neutropenia. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas con Xofigo se indican en la siguiente tabla (ver Tabla 1), donde aparecen clasificadas por el sistema de clasificación de órganos. Se emplea el término MedDRA más apropiado para describir una determinada reacción y sus sinónimos y condiciones relacionadas. Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se clasifican conforme a sus frecuencias. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Xofigo.**

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, Pancitopenia, Leucopenia	Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Trombocitopenia y neutropenia. El 11,5% de los pacientes tratados con Xofigo y el 5,6% de los tratados con placebo presentaron trombocitopenia (de todos los grados). Se observó trombocitopenia de grados 3 y 4 en el 6,3% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 2% de los tratados con placebo. En conjunto, la frecuencia de la trombocitopenia de grados 3 y 4 fue más baja en los pacientes que no habían recibido previamente docetaxel (el 2,8% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 0,8% en los tratados con placebo) que en los que sí lo habían recibido (el 8,9% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 2,9% en los tratados con placebo). En el EOD4 (“superscan”) de los pacientes, se notificó trombocitopenia (todos los grados) en el 19,6% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 6,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 5,9% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 6,7% de los pacientes tratados con placebo. Se notificó neutropenia (de todos los grados) en el 5% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 1% de los tratados con placebo. Se observó neutropenia de grados 3 y 4 en el 2,2% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 0,7% de los tratados con placebo. En conjunto, la frecuencia de la neutropenia de grados 3 y 4 fue más baja en los pacientes que no habían recibido previamente docetaxel (el 0,8% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 0,8% en los tratados con placebo) que en los que sí lo habían recibido (el 3,2% en los pacientes tratados con Xofigo frente al 0,6% en los tratados con placebo). En un estudio de fase I, los niveles mínimos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas se produjeron 2 a 3 semanas después de la administración intravenosa de una dosis única de Xofigo. **Reacciones en el lugar de inyección.** Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección de grados 1 y 2, como eritema, dolor y tumefacción, en el 1,2% de los pacientes tratados con Xofigo y en el 0% de los tratados con placebo. **Neoplasias malignas secundarias.** Xofigo contribuye a la exposición del paciente a la radiación acumulada global a largo plazo. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede estar asociada con un incremento del riesgo de cáncer y de anomalías hereditarias. En particular, puede aumentar el riesgo de osteosarcoma, síndrome mielodisplásico y leucemia. No se han notificado casos de cáncer causados por Xofigo en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años. **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobre dosis.** No se han notificado casos de sobredosisificación inadvertida de Xofigo durante los estudios clínicos. No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis inadvertida, deben emprenderse medidas de apoyo generales que incluyan la monitorización de posibles efectos tóxicos hematológicos y gastrointestinales. En un ensayo clínico de fase I se evaluaron dosis únicas de Xofigo de una actividad de hasta 276 kBq por kg de peso corporal y no se observaron efectos tóxicos limitantes de la dosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Agua para preparaciones inyectables, citrato de sodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, diluido. **5.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Período de validez.** 28 días. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. La conservación de Xofigo debe realizarse conforme a la reglamentación nacional sobre materiales radiactivos. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Vial monodosis de vidrio tipo I incoloro cerrado con un tapón de goma de bromobutilo gris con revestimiento de Etileno-Tetra-Fluoro-Etileno (ETFE) y un precinto de aluminio, que contiene 6 ml de solución inyectable. El vial se almacena en un envase de plomo. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Advertencias generales.** Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados únicamente por personas autorizadas en entornos clínicos designados. Su recepción, conservación, uso, transferencia y eliminación están sujetos a las reglamentaciones y licencias pertinentes de la organización oficial competente. Xofigo debe ser manipulado en conformidad con los requisitos relativos a seguridad radiológica y a calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones de asepsia pertinentes. **Protección radiológica.** La radiación gamma asociada con la desintegración del radio-223 (^{223}Ra) y sus radionucleidos hijos permite medir la radiactividad de Xofigo y detectar contaminaciones con instrumentos estándar. La administración de radiofármacos origina riesgos para otras personas derivados de la radiación externa o de la contaminación procedente de derrame de orina, heces, vómitos, etc. Por lo tanto, deben tomarse precauciones de protección frente a la radiación conforme a las reglamentaciones nacionales. Debe tenerse cuidado cuando se manipulan materiales tales como la ropa de cama, que están en contacto con estos fluidos corporales. Aunque el radio-223 (^{223}Ra) es predominantemente un emisor alfa, la desintegración del radio-223 (^{223}Ra) y sus isótopos hijos radiactivos se asocia con radiación gamma y beta. La exposición a la radiación externa asociada con la manipulación de las dosis del paciente es considerablemente menor que la de otros radiofármacos para fines terapéuticos, ya que la radiactividad administrada suele ser inferior a 8 MBq. No obstante, en cumplimiento del principio ALARA (“As Low As Reasonably Achievable”: “tan bajo como sea razonablemente factible”), para minimizar la exposición a la radiación se recomienda reducir al mínimo el tiempo de permanencia en las zonas de radiación, aumentar al máximo la distancia a las fuentes de radiación y utilizar un blindaje adecuado. La eliminación del producto no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Todos los materiales usados en relación con la preparación o la administración de Xofigo deben tratarse como residuos radiactivos. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Alemania. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/113/873/001. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 13 de noviembre de 2013. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2017. **10. DOSIMETRÍA** (ver ficha técnica completa). **11. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS** (ver ficha técnica completa). Con receta médica. Uso hospitalario. Envase con 1 vial de 6 ml. PVP: 4955,91 €. PVP IVA: 5154,15 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



MADRID

Una ciudad sin fin

Madrid ofrece infinitas posibilidades para un fin de semana de turismo y ocio. No importa si lo que buscas son exposiciones, esa obra de teatro que ha conquistado a público y crítica o si por el contrario prefieres descubrir Madrid a través de planes originales y que no sueles encontrar en tu ciudad. En este ocasión proponemos un fin de semana en el que poder disfrutar de los musicales que están de moda en la capital, un paseo por la vida de algunos de los fotógrafos más importantes del mundo para terminar disfrutando de mercados gastronómicos y de decoración a pie de calle. ¿Te apuntas?



De paseo

La Plaza de Oriente es uno de los enclaves más bonitos de la ciudad, con una larga tradición histórica, donde encuentras algunos de los monumentos más destacados como la estatua ecuestre de Felipe IV y el Palacio Real, considerado uno de los más espectaculares de toda Europa. Si es aficionado a la ópera no pierda la oportunidad de acercarse al Teatro Real y disfrutar de la buena música. Durante los días en los que se celebra Revisión en Cáncer el Teatro Real acoge *El pintor*, ópera con música de Juan José Colomer y libreto de Albert Boadella. Ahí hay rincones muy destacados de Madrid, como la antigua Casa de Correos, ahora sede del Gobierno de la Comunidad

de Madrid, la estatua de Carlos III o la del Oso y el Madroño en la Puerta del Sol, verdadero centro de la capital y kilómetro cero de la red radial de carreteras de España.

Muy cerquita tenemos la Plaza Mayor, un lugar de los más visitados por los turistas y en donde se puede disfrutar de bares y tiendas centenarias. No puede faltar una visita al Mercado de San Miguel, obligado parar a tomar un aperitivo y disfrutar de uno de los mejores ambientes de la capital. Lo más difícil, encontrar un sitio para sentarse. La Cava Alta, la Cava Baja y la zona de La Latina son otros de los lugares donde poder parar a disfrutar de las clásicas tapas madrileñas.



Gastronomía

Uno de los platos más castizos de la gastronomía madrileña es sin duda el cocido, y del que por cierto ya es una tradición que en el Simposio de Revisiones en Cáncer se deguste un buen plato de este sabroso manjar.

Callos, el bocadillo de calamares o el besugo a la madrileña son otros de los típicos de la capital.

Broadway madrileño

Siempre es un buena ocasión pero el mes de febrero es idóneo para visitar las mejores ofertas de ocio y en Madrid son infinitas. Sin duda, la Gran Vía es ideal para sumergirte en los mejores musicales que se exponen ahora mismo en la centenaria calle y que muchos han apodado el “Broadway madrileño”. Se pueden ver clásicos de Disney como *El Rey León*, que aunque



lleva varios años en cartel continúa cosechando éxitos en el Teatro Lope de Vega. *La familia Addams* en el Teatro Calderón, *El Guardaespaldas*, *Billy Elliot* en el Teatro Coliseum o *La Llamada* en el Teatro Lara son algunas de las otras citas que no se pueden perder. Eso sí, les recomendamos que saquen las entradas con tiempo.

Pero si lo que les apetece es reírse les recomendamos *Hasta aquí hemos llegado* protagonizada por el humorista Leo Harlem, *Burundanga* en el Teatro Lara, *La madre que me parió* en el Teatro Fígaro o *El Test*, que sigue triunfando en su segunda temporada en el Teatro Cofidis.

A golpe de flash

Si hay algo por lo que se caracteriza Madrid es por tener incontables espacios dedicados a las exposiciones. Además de los museos insignias de la capital, en los últimos años van aflorando galerías que dedican sus paredes a la fotografía.

Una escapada fuera de la ciudad

Las afueras de Madrid ofrecen rincones increíbles donde poder disfrutar de la naturaleza, edificios medievales, castillos, puentes, etc. San Lorenzo de El Escorial, Buitrago del Lozoya, Alcalá de Henares, Fuentidueña de Tajo, Colmenar Viejo, Morata de Tajuña, Chinchón, Loeches, Cercedilla y muchísimos más.

¡No pierdas la oportunidad de disfrutar de un gran fin de semana madrileño!



¿Te perdiste Revisiones en Cáncer 2017?





XX SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2018”

Tratamiento médico del cáncer en el año 2018





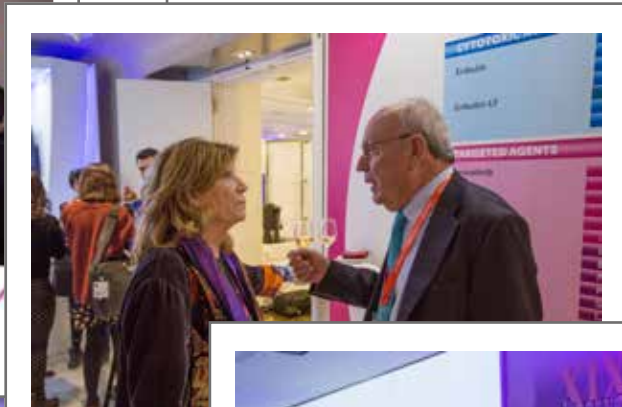
en el año 2018



XX SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2018”

Tratamiento médico del cáncer en el año 2018





Tratamiento médico del
año 2018





XX SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2018”

Tratamiento médico del cáncer en el año 2018





Tratamiento médico del cáncer en el año 2018



RR.SS. en Revisiones en Cáncer

Como ya sabéis en los últimos años Revisiones en Cáncer se puede seguir a través de Twitter. A través de los [#RevCáncer18](#) y [#RevisionesenCáncer](#) vais a poder ver entrevistas a los ponentes, vídeos, fotos e información que iremos compartiendo a través del perfil de Twitter de [@Revisionesca](#) y [@GrupoAran](#).



Además, todos los asistentes al congreso recibiréis en la documentación dos números especiales de la revista Revisiones en Cáncer: uno con los resúmenes de las ponencias y otro número con entrevistas a ponentes e información general.



Además, en la página web www.revisionesencancer.com y en la aplicación podréis acceder a toda la información de este simposio: programa científico, información, los ponentes que van a participar, etc. Una vez finalice nuestra web estará más activa que nunca ya que colgaremos las presentaciones de todas las ponencias que han participado en esta edición e incluiremos también entrevistas y fotos de esta edición del Simposio de Revisiones en Cáncer.



esperamos

cuidamos

admiramos

Y por eso creemos

En la lucha contra las enfermedades raras,
hoy puede ser el día.

Lo que logramos hoy podría ayudar a millones de personas que viven con
una enfermedad rara a tener esperanza para seguir adelante cada día.

Lidera la lucha contra las enfermedades raras con nosotros en shire.com

apoyamos

perseveramos

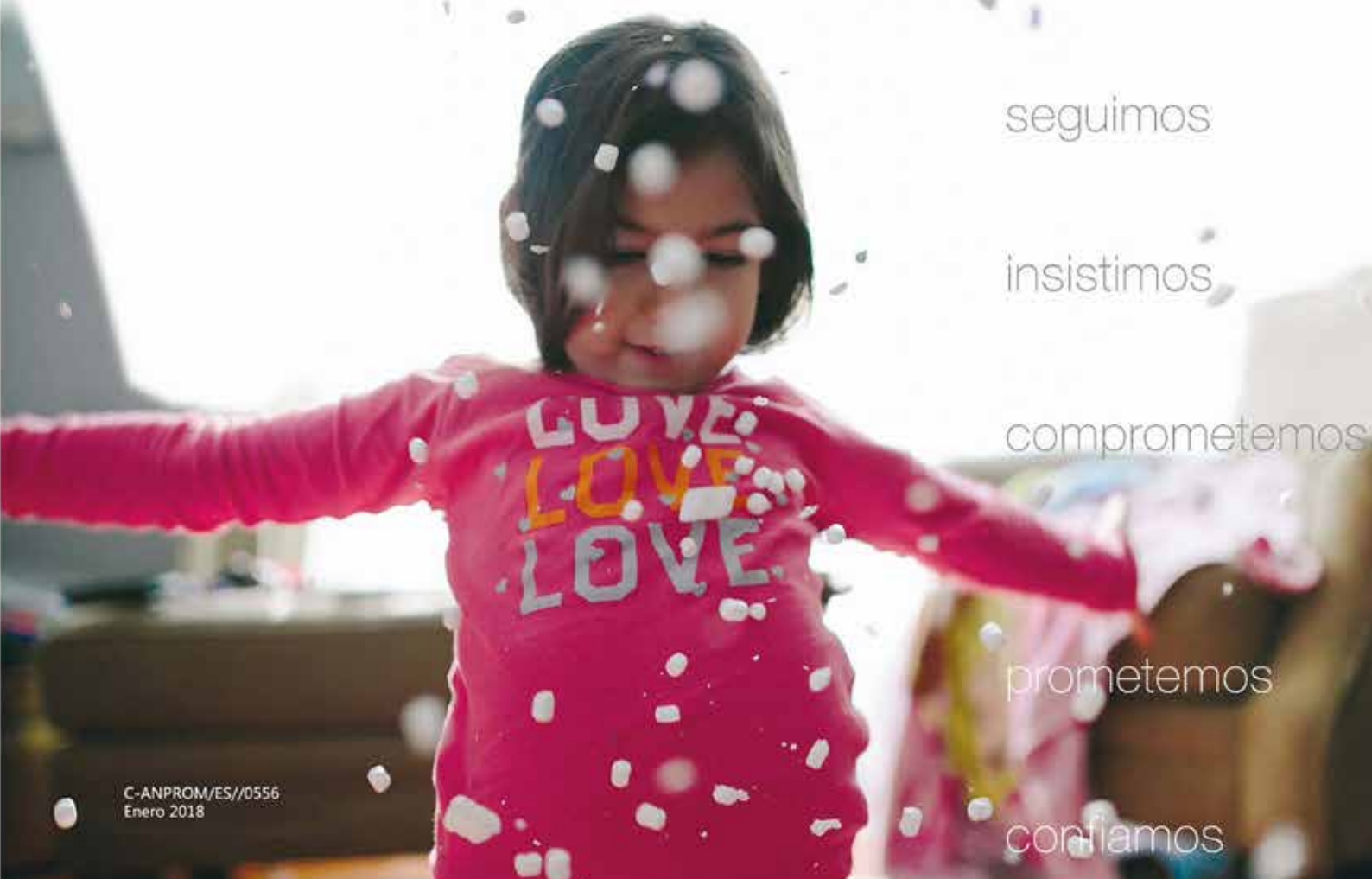
seguimos

insistimos

comprometemos

prometemos

confiamos



(▼) 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 ± 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 ± 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 ± 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 aromatasa; • 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 15 de los primeros 2 ciclos y según esté clínicamente indicado. En pacientes que experimentan una neutropenia no superior a grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, se debe monitorizar a partir de entonces cada 3 meses con hemogramas completos, antes del comienzo de cada ciclo 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	Día 1 del ciclo: Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un grado ≤ 2 , comenzar el nuevo ciclo con la misma dosis. Día 15 de los primeros 2 ciclos: En caso de grado 3 el día 15, continuar con IBRANCE a la dosis actual hasta completar el ciclo y repetir el hemograma completo el día 22. En caso de grado 4 el día 22, ver la pauta de modificación de la dosis para el grado 4 a continuación. Considerar reducir la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de la neutropenia de grado 3 o neutropenia de grado 3 recurrente el día 1 de los ciclos posteriores.
ANC ^b de Grado 3 (< 1.000 a 500/mm ³) + fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.

Grado 4 ^a	En cualquier momento: 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)	Suspender el tratamiento hasta que los síntomas remitan a: • Grado ≤ 1 ; • Grado ≤ 2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente) Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.

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 CYP3A4 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 ($AUC_{0-\infty}$) 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 $AUC_{0-\infty}$ 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) o BCRP (p. ej., pravastatina, 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. En la tabla 5 se enumeran las alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados. 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 Muy frecuentes Infecciones ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f Frecuentes 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 Muy frecuentes Apetito disminuido	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Disgeusia	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos oculares Frecuentes 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 Frecuentes Epistaxis	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes 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 Muy frecuentes Erupción ^h Alopecia Frecuentes 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 Muy frecuentes Fatiga Frecuentes 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 Frecuentes 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

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

Tabla 5. Alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados (N=872)

Alteraciones analíticas	Ibrance con letrozol o fulvestrant			Grupos comparadores*		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Leucocitos disminuidos	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Neutrófilos disminuidos	95,5	55,9	10,4	17,2	1,1	0,6

Anemia	78,6	4,8	N/A	40,5	2,2	N/A
Plaquetas disminuidas	62,6	1,6	0,6	12,7	0,2	0,0
AST aumentada	48,4	3,3	0,0	10,8	1,9	0,0
ALT aumentada	40,8	2,2	0,1	31,1	0,2	0,0

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

Nota: los resultados de laboratorio se clasifican de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU (CTCAE del NCI) versión 4.0 del grado de gravedad.

* letrozol o fulvestrant

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 (12-700 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **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 electrocardiograma (ECG) seriado que evalúa el cambio a partir de los datos basales y farmacocinéticos correspondientes en 77 pacientes con cáncer de mama avanzado. Palbociclib no prolongó el QTc en ningún grado clínicamente relevante a la dosis recomendada de 125 mg al día (esquema 3/1). **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], linfagitis 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 6 y la curva de Kaplan-Meier de la PFS se muestra en la figura 1.

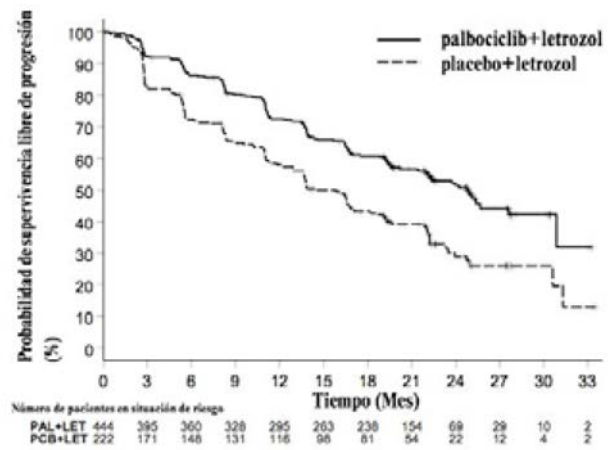
Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio PALOMA-2 (población con intención de tratar).

	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%)
Me diana [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	
Variables secundarias de eficacia* (evaluación del investigador)		
OR [% (IC del 95%)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)
OR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)
CBR [% (IC del 95%)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)

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

Los resultados de los criterios de valoración secundarios se basan en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.

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 7.

Tabla 7. 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%)]	58,9 (52,0; 65,5)	45,5 (35,9; 55,2)	34,8 (28,6; 41,3)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	5,4 (2,0; 19,5)	4,1 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1; 27,8)	5,45 (2,6; 22,3)

N=número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva basada en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1; 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

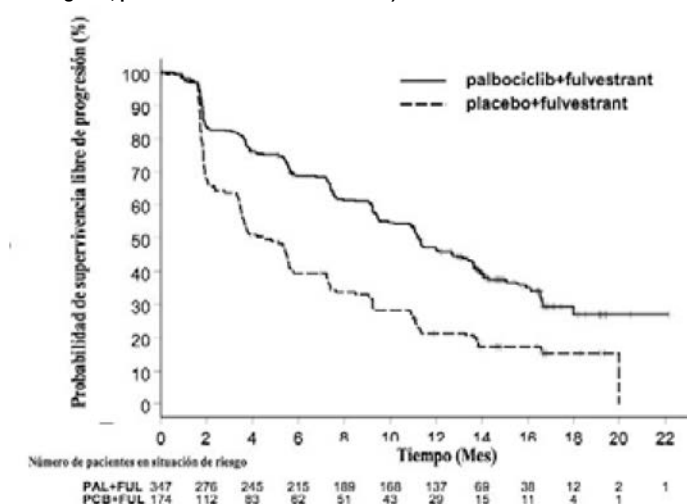
para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto (neo) adyuvante o metastásico. Un total de 521 mujeres pre, peri 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 8 se presenta una actualización más completa de los datos de eficacia.

Tabla 8. 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 p	0,497 (0,398; 0,620)	p<0,000001
Variables secundarias de eficacia*		
OR [% (IC del 95%)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (IC del 95%)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; OR = respuesta objetiva; CBR = tasa de beneficio clínico; PFS = supervivencia libre de progresión. Los resultados de los criterios de valoración secundarios se basan en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1.

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 9.

Tabla 9. 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%)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

N=número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva basada en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1; 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_{0-24} 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 ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$) y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$), 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*. En un estudio farmacocinético llevado a cabo en voluntarios sanos, los valores de AUC_{inf} y C_{max} de palbociclib fueron un 30% y 35% más elevados, respectivamente, en los sujetos japoneses que en los sujetos no asiáticos tras una única dosis oral. Sin embargo, este hallazgo no se repitió de manera sistemática en los estudios posteriores llevados a cabo en pacientes japonesas o asiáticas con cáncer de mama tras múltiples dosis. Según un análisis de los datos farmacocinéticos, de seguridad y eficacia acumulados de todas las poblaciones asiáticas y no asiáticas, no se considera necesario un ajuste de dosis en base a la raza asiática. **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 ≥ 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 ≥ 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 $\geq 100 \text{ mg/kg/día}$. 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 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 $\geq 100 \text{ mg/kg/día}$. 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.** 3 años. **6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE.** Blisters 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.** Fecha de la primera autorización: 09/noviembre/2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12 /2017. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIONES Y PRECIO.** IBRANCE 75 mg cápsulas duras, 21 cápsulas duras: PVL: 3.600€; PVP: 3.655,91€; PVP IVA: 3.802,15€. IBRANCE 100 mg cápsulas duras, 21 cápsulas duras: PVL: 3.600€; PVP: 3.655,91€; PVP IVA: 3.802,15€. IBRANCE 125 mg cápsulas duras, 21 cápsulas duras: PVL: 3.600€; PVP: 3.655,91€; PVP IVA: 3.802,15€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Fármaco de Diagnóstico Hospitalario sin Cupón Precinto (DHSCP). Condiciones de dispensación del medicamento: sin visado de inspección, pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales, desprovisto de cupón precinto. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud, sin aportación.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es.



**UNIENDO
FUERZAS,
CAMBIANDO
PERSPECTIVAS
EN CMm**

DOBLE INDICACIÓN: IBRANCE + IA e IBRANCE + fulvestrant^{1*}

IBRANCE[®]+letrozol: Primer tratamiento en primera línea de CMm RH+/HER2- que ha demostrado una **SLP > 2 años²**

IBRANCE[®]+fulvestrant: **Duplica la SLP** en líneas posteriores tras tratamiento hormonal previo³

En mujeres pre- o perimenopáusicas, la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la LHRH¹

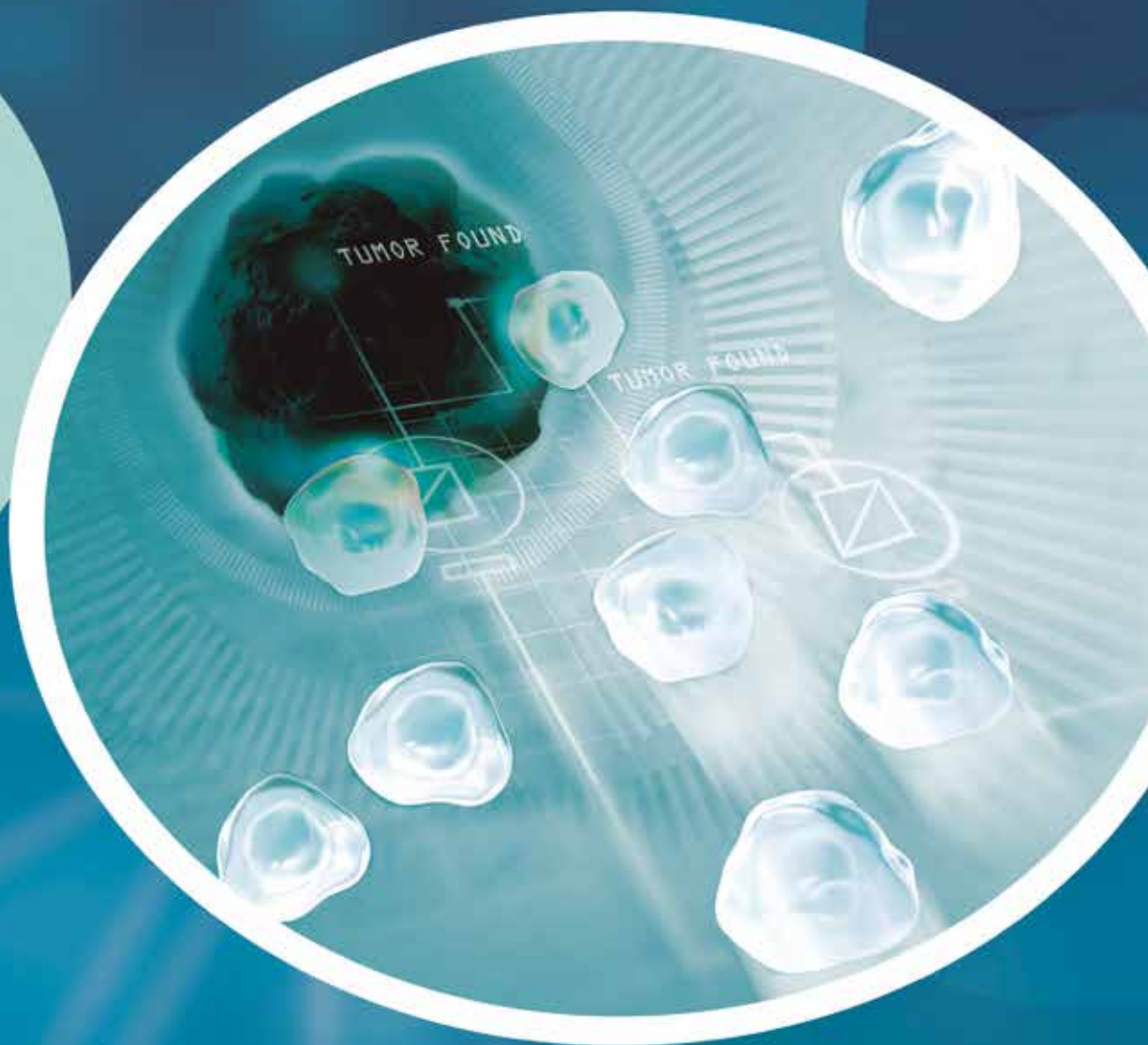
BENEFICIOS CLÍNICOS SIGNIFICATIVOS EN UNA AMPLIA POBLACIÓN DE PACIENTES^{2,3}

PP-PLB-ESP-0084 ENE18

(∇) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ficha Técnica de Ibrance **2.** Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, N Engl J Med 2016;375(20):1925-1936
3. Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. * Fulvestrant, Laboratorio comercializador Astrazeneca. **CMm:** Cáncer de mama metastásico

Bristol-Myers Squibb liderando el camino de la Inmuno-Oncología



La fuerza más poderosa
para combatir el cáncer es
nuestro propio sistema inmunitario



Bristol-Myers Squibb



Immuno-Oncology