FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palbociclib Abdi 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Palbociclib Abdi 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Palbociclib Abdi 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Palbociclib Abdi 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de palbociclib.

Palbociclib Abdi 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de palbociclib.

Palbociclib Abdi 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de palbociclib.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Palbociclib Abdi 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película redondo biconvexo de aproximadamente 10,4 mm de diámetro, violeta pálido, grabado con "P1" en una cara y liso en la otra.

Palbociclib Abdi 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película ovalado biconvexo de aproximadamente 15,1 mm de longitud, verde pálido, grabado con "P2" en una cara y liso en la otra.

Palbociclib Abdi 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película ovalado biconvexo de aproximadamente 16,4 mm de longitud, violeta pálido, grabado con "P3" en una cara y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Palbociclib Abdi está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (RH) 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 palbociclib 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 palbociclib 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, el inhibidor de la aromatasa se debe administrar de acuerdo con la pauta de administración indicada en la ficha técnica. En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con palbociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa 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 técnica 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 palbociclib 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 Palbociclib Abdi 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 palbociclib 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 palbociclib se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq$ 1 000/mm^3 y un recuento de plaquetas $\geq$ 50 000/mm^3.

Tabla 2. Administración y modificación de la dosis de Palbociclib Abdi - 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 palbociclib 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 palbociclib 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 una 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 ≥ 38,5 ºC y/o infección	En cualquier momento: Suspender el tratamiento con palbociclib hasta la recuperación al grado ≤ 2. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4[a]	En cualquier momento: Suspender el tratamiento con palbociclib 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/mm^3; Grado 2: ANC 1 000 - < 1 500/mm^3; Grado 3: ANC 500 - < 1 000/mm^3; Grado 4: ANC < 500/mm^3.

Tabla 3. Administración y modificación de la dosis de palbociclib - 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

Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con palbociclib en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave/neumonitis (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de dosis de palbociclib en pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de dosis de palbociclib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de palbociclib es de 75 mg una vez al día en el esquema 3/1 (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de dosis de palbociclib en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml/min). No se dispone de datos suficientes en pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis en esta población de pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
El uso de palbociclib en la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de mama no es apropiado. No se ha demostrado la eficacia de palbociclib en niños y adolescentes < 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Palbociclib se administra por vía oral. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Palbociclib no se debe tomar con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.5).

Los comprimidos de palbociclib se deben tragar enteros (no se deben masticar, triturar o partir antes de tragarlos). No se debe tomar ningún comprimido roto, agrietado o que no esté intacto.

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 palbociclib 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 las secciones 4.2 y 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Pueden producirse EPI y/o neumonitis, graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con palbociclib cuando se toman en combinación con hormonoterapia.

En todos los estudios clínicos (PALOMA-1, PALOMA-2 y PALOMA-3), el 1,4 % de los pacientes tratados con palbociclib presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1 % de grado 3 y no se notificaron casos de grado 4 o mortales.
Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el ámbito de la experiencia poscomercialización, con informes de muertes (ver sección 4.8).

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y que se sospeche que han desarrollado EPI/neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con palbociclib y se debe evaluar al paciente. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con palbociclib en pacientes con EPI grave o neumonitis (ver sección 4.2).

Infecciones

Palbociclib 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 palbociclib, en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador respectivo. Se notificaron infecciones de grado 3 y 4 en el 5,6 % y el 0,9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con palbociclib con cualquier combinación (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.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos en pacientes tratados con palbociclib (ver sección 4.8). Se debe monitorizar la presencia de signos y síntomas de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

Insuficiencia hepática

Palbociclib se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, con una estrecha monitorización de los signos de toxicidad (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Palbociclib se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, con una estrecha monitorización de los signos de toxicidad (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP3A4

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

administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de palbociclib (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 sus parejas masculinas deben usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante la administración de palbociclib (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de palbociclib

Efectos de los inhibidores del CYP3A
La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib aumentó la exposición total (AUC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) de palbociclib aproximadamente en un 87 % y 34 % respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de palbociclib.

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

La administración concomitante de múltiples dosis del IBP rabeprazol con una única dosis de un comprimido de 125 mg de palbociclib en condiciones de ayuno no tuvo ningún efecto sobre la

velocidad ni el grado de absorción de palbociclib en comparación con la administración de un único comprimido de 125 mg de palbociclib solo.

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

Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil, dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de palbociclib y midazolam aumentó los valores de AUC_{inf} y C_{max} de midazolam en un 61 % y 37 %, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam en monoterapia.

Puede que se deba reducir la dosis de los sustratos del CYP3A con un índice terapéutico estrecho (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus) cuando se administren de manera concomitante con palbociclib, ya que palbociclib 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, fluvastatina, sulfasalazina), puede aumentar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas de estos. Según los datos obtenidos *in vitro*, el 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).

Interacción farmacológica entre palbociclib y estatinas

El uso concomitante de palbociclib con estatinas que son sustratos del CYP3A4 y/o la BCRP puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis debido al aumento de la concentración plasmática de estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis, incluidos casos mortales, tras la administración concomitante de palbociclib con simvastatina o atorvastatina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil que estén tomando este medicamento o sus parejas masculinas, 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 al 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 palbociclib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se han realizado estudios en seres 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 preclínicos, 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 palbociclib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de palbociclib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No obstante, palbociclib 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 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 RH y negativo para HER2.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) de cualquier grado notificadas en pacientes tratados con palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, diarrea, alopecia y trombocitopenia. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes (≥ 2 %) de palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, anemia, aspartato aminotransferasa (AST) elevada, fatiga y alanina aminotransferasa (ALT) elevada.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 38,4 % de los pacientes tratados con palbociclib, independientemente de la combinación.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjo una interrupción permanente debido a alguna reacción adversa en el 5,2 % de los pacientes tratados con palbociclib, 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 en el momento del análisis de la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) final fue de 14,8 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 por órganos y sistemas y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), y poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación por órganos y sistemas **Frecuencia** **Término preferido[a] (PT, por sus siglas en inglés)**	**Todos los grados** **n (%)**	**Grado 3** **n (%)**	**Grado 4** **n (%)**
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes			
Infecciones[b]	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes			
Neutropenia[c]	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leucopenia[d]	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anemia[e]	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Trombocitopenia[f]	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
Frecuentes			
Neutropenia febril	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes			
Apetito disminuido	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes			
Disgeusia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos oculares			
Frecuentes			
Visión borrosa	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Lagrimeo aumentado	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ojo seco	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos vasculares			
Frecuentes			
Tromboembolismo venoso[j]	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			
Epistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
EPI/neumonitis[i]	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes			
Estomatitis[g]	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Náusea	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarrea	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vómitos	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes			
Erupción[h]	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Piel seca	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Frecuentes			
Eritrodisestesia palmoplantar	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poco frecuentes			
Lupus eritematoso cutáneo	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes			
Fatiga	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pirexia	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)

Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes			
ALT elevada	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST elevada	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
Frecuentes			
Creatinina en sangre aumentada	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

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

[a] Los PT están catalogados de acuerdo al MedDRA 17.1.

[b] Infecciones incluye todos los PT que pertenecen al sistema de clasificación por órganos y sistemas Infecciones e infestaciones.

[c] Neutropenia incluye los PT siguientes: Neutropenia, recuento de neutrófilos reducido.

[d] Leucopenia incluye los PT siguientes: Leucopenia, recuento de glóbulos blancos reducido.

[e] Anemia incluye los PT siguientes: Anemia, Hemoglobina reducida, Hematocrito reducido.

[f] Trombocitopenia incluye los PT siguientes: Trombocitopenia, recuento de plaquetas reducido.

[g] Estomatitis incluye los PT siguientes: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis.

[h] Erupción incluye los PT siguientes: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.

[i] EPI/neumonitis incluye cualquier PT notificado que forme parte de la consulta normalizada MedDRA de la enfermedad pulmonar intersticial (limitada).

[j] Tromboembolismo venoso incluye los PT siguientes: embolia pulmonar, embolia, trombosis venosa profunda, embolia periférica, trombosis.

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

	Palbociclib con letrozol o fulvestrant			**Grupos comparadores***		
Alteraciones analíticas	**Todos los grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**
Leucocitos disminuidos	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrófilos disminuidos	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Creatinina en sangre aumentada	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Plaquetas disminuidas	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST aumentada	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT aumentada	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; N = número de pacientes; N/A = no aplica.
Nota: los resultados analíticos se clasifican de acuerdo con los criterios comunes de terminología para eventos 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 716 pacientes (82,1 %) que recibieron palbociclib independientemente de la combinación, notificándose neutropenia de grado 3 en 500 pacientes (57,3 %) y neutropenia de grado 4 en 97 pacientes (11,1 %) (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 palbociclib en combinación con fulvestrant y en el 1,7 % de los pacientes que recibieron palbociclib en combinación con letrozol.

Se ha notificado neutropenia febril en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron

palbociclib en todo el programa clínico global.

Población pediátrica

Palbociclib, en combinación con quimioterapia, se ha evaluado en 79 pacientes pediátricos con tumores sólidos, incluido el sarcoma de Ewing (SE) recurrente o refractario en el estudio A5481092 (ver sección 5.1). El perfil de seguridad de palbociclib en esta población pediátrica fue coherente con el perfil de seguridad conocido en la población adulta.

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 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: L01EF01.

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 RE. En líneas celulares estudiadas, la pérdida del retinoblastoma (Rb), se asoció con una pérdida de actividad de palbociclib. Sin embargo, en un estudio de seguimiento con muestras tumorales recientes, no se observó relación entre la expresión de RB1 y la respuesta tumoral. Del mismo modo, no se observó relación al estudiar la respuesta a palbociclib en modelos *in vivo* con xenoinjertos derivados de pacientes (modelos PDX). Se proporcionan los datos clínicos disponibles en la sección de eficacia clínica y seguridad (ver sección 5.1).

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: Palbociclib 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 RE, negativo para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada.

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

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

Las pacientes estaban distribuidas de forma proporcionada entre el brazo de palbociclib con letrozol y el brazo de placebo con letrozol según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 62 años (intervalo de 28 a 89 años); el 48,3 % de las pacientes había recibido quimioterapia y el 56,3 % había recibido tratamiento antihormonal (neo) adyuvante antes del diagnóstico de cáncer de mama avanzado, mientras que el 37,2 % de las pacientes no había recibido tratamiento sistémico (neo) adyuvante previo. La mayoría de las pacientes (97,4 %) tenía enfermedad metastásica al inicio del estudio, el 23,6 % de las pacientes solo tenía enfermedad ósea y el 49,2 % de las pacientes tenía enfermedad visceral.

La variable primaria 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).

En la fecha de corte de datos del 26 de febrero de 2016, el estudio alcanzó su objetivo primario de mejora de 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. Se realizó un análisis actualizado de las variables primarias y secundarias después de un seguimiento adicional de 15 meses (fecha de corte de datos: 31 de mayo de 2017). Se observaron un total de 405 eventos de PFS; 245 eventos (55,2 %) en el brazo de palbociclib con letrozol y 160 (72,1 %) en el grupo comparador, respectivamente.

La Tabla 6 muestra los resultados de eficacia basados en el análisis primario y el actualizado del estudio PALOMA-2, evaluados por el investigador y por una revisión independiente.

Tabla 6. PALOMA-2 (población por intención de tratar) - Resultados de eficacia basados en la fecha de corte primaria y la fecha actualizada

	Análisis primario (Fecha de corte 26 de febrero de 2016)	**Análisis actualizado (fecha de corte: 31 de mayo de 2017)**

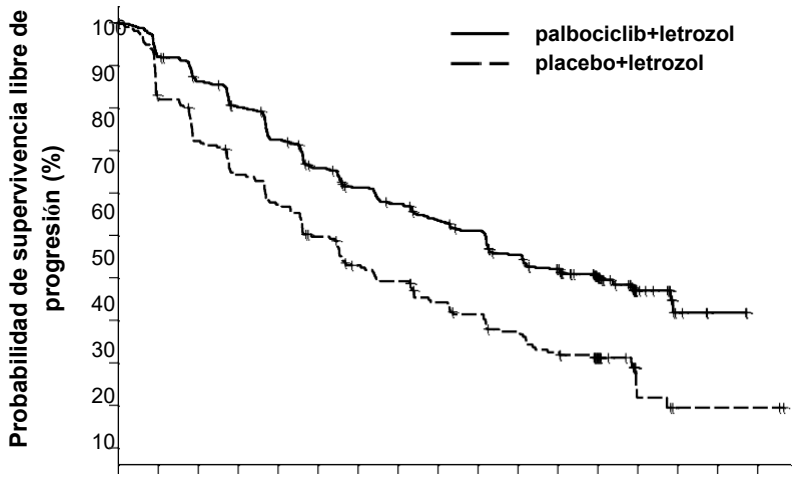
	Palbociclib con letrozol (N = 444)	Placebo con letrozol (N = 222)	Palbociclib con letrozol (N = 444)	Placebo con letrozol (N = 222)
Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador				
Número de eventos (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana de PFS [meses (IC del 95 %)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Cociente de riesgo [(IC del 95 %) y valor p]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
Supervivencia libre de progresión según la evaluación independiente				
Número de eventos (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana de la PFS [meses (IC del 95 %)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Cociente de riesgo [(IC del 95 %) y valor *p* unilateral]	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
OR* [% (IC del 95 %)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* enfermedad medible [% (IC del 95 %)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (IC del 95 %)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

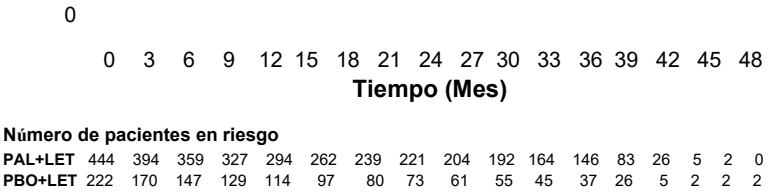
N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; OR = respuesta objetiva; CBR = tasa de beneficio clínico; PFS = supervivencia libre de progresión.

* Los resultados de las variables secundarias se basan en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1.

Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS basadas en la fecha de corte de datos actualizada de 31 de mayo de 2017 se muestran en la Figura 1, a continuación.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población por intención de tratar) – Estudio PALOMA-2 (31-mayo-2017).





PAL = palbociclib; LET = letrozol; PBO = 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. En todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales en los análisis primario y actualizado se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol.

En base a la fecha de corte de datos del 31 de mayo de 2017, esta reducción del riesgo continuó observándose en los siguientes subgrupos: (1) pacientes con metástasis viscerales (HR del 0,62 [IC del 95 %: 0,47; 0,81], mediana de la supervivencia libre de progresión [mPFS] de 19,3 meses frente a 12,3 meses) o sin metástasis viscerales (HR del 0,50 [IC del 95 %: 0,37, 0,67], mPFS de 35,9 meses frente a 17,0 meses) y (2) pacientes con solo enfermedad ósea (HR del 0,41 [IC del 95 %: 0,26; 0,63], mPFS de 36,2 meses frente a 11,2 meses) o sin solo enfermedad ósea (HR del 0,62 [IC del 95 %: 0,50; 0,78], mPFS de 24,2 meses frente a 14,5 meses). Asimismo, se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con letrozol en 512 pacientes con tumores de resultado positivo en la expresión de la proteína del Rb por inmunohistoquímica (IHQ) (HR del 0,543 [IC del 95 %: 0,433; 0,681], mPFS de 27,4 meses frente a 13,7 meses). En los 51 pacientes cuyos tumores mostraron un resultado negativo para la expresión de la proteína del Rb por IHQ, la diferencia entre los brazos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (HR del 0,868 [IC del 95 %: 0,424; 1,777], mPFS de 23,2 frente a 18,5 meses) para el brazo de palbociclib con letrozol frente al brazo de placebo con letrozol, respectivamente.

Las medidas adicionales de eficacia (OR y tiempo hasta la respuesta [TTR]) evaluadas en los subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral en base a la fecha de corte actualizada del 31 de mayo de 2017 se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de eficacia en pacientes con enfermedad visceral o no visceral del estudio PALOMA–2 (población por intención de tratar, fecha de corte: 31-mayo-2017)

	Enfermedad visceral		**Enfermedad no visceral**	
	Palbociclib con letrozol (N = 214)	**Placebo con letrozol (N = 110)**	**Palbociclib con letrozol (N = 230)**	**Placebo con letrozol (N = 112)**
OR [% (IC del 95 %)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, Mediana [meses (rango)]	5,4 (2,0; 30,4)	5,3 (2,6; 27,9)	3,0 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,2)

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.

En el momento en que se realizaron los análisis actualizados, la mediana de tiempo desde la aleatorización hasta el segundo tratamiento posterior fue de 38,8 meses en el brazo de palbociclib + letrozol y de 28,8 meses en el brazo de placebo + letrozol, HR 0,73 (IC del 95 %: 0,58; 0,91).

Los resultados del análisis de la OS final del estudio PALOMA-2 se presentan en la tabla 8. Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 90 meses, los resultados de la OS final no fueron estadísticamente significativos. El gráfico de Kaplan-Meier de OS se muestra en la Figura 2.

Tabla 8. PALOMA-2 (población por intención de tratar): resultados finales de supervivencia global

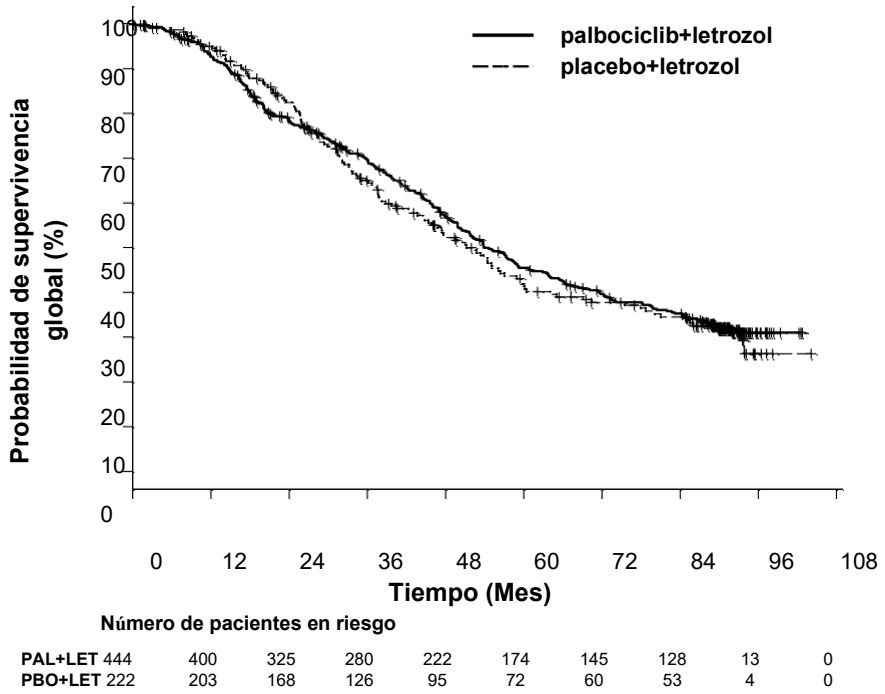
Supervivencia global (SG) final (fecha de corte: 15 de noviembre de 2021)		
	Palbociclib con letrozol (N = 444)	**Placebo con letrozol (N = 222)**
Número de eventos (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Número de sujetos restantes en el seguimiento (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Mediana de la SG (meses [IC del 95 %])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Cociente de riesgo (IC del 95 %) y valor p[†]	0,956 (0,777; 1,177), p=0,6755[†*]	

IC = intervalo de confianza.

[*] No estadísticamente significativo.

[†] Valor p bilateral de la prueba del rango logarítmico, estratificada según el lugar de la enfermedad (visceral frente a no visceral) conforme a la aleatorización.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (población por intención de tratar) - PALOMA-2



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

Estudio en fase 3 aleatorizado PALOMA-3: Palbociclib 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 RH, 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 primaria 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 primario 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 9 se presenta una actualización más completa de los datos de eficacia.

Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 45 meses, el análisis de la OS final se realizó sobre la base de 310 eventos (60 % de los pacientes aleatorizados). Se observó una diferencia de 6,9 meses en la mediana de la OS en el brazo de palbociclib con fulvestrant en comparación con el brazo de placebo con fulvestrant; este resultado no fue estadísticamente significativo en el nivel de significación preespecificado de 0,0235 (unilateral). En el brazo de placebo con fulvestrant, el 15,5 % de los pacientes aleatorizados recibieron palbociclib y otros inhibidores de las CDK como tratamientos posteriores después de la progresión.

Los resultados de la PFS evaluada por el investigador y los datos de la OS final del estudio PALOMA-3 se presentan en la tabla 9. Los gráficos de Kaplan-Meier relevantes se muestran en las figuras 3 y 4, respectivamente.

Tabla 9. Resultados de eficacia - Estudio PALOMA-3 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	Análisis actualizado (fecha de corte: 23 de octubre de 2015)	
	Palbociclib 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)

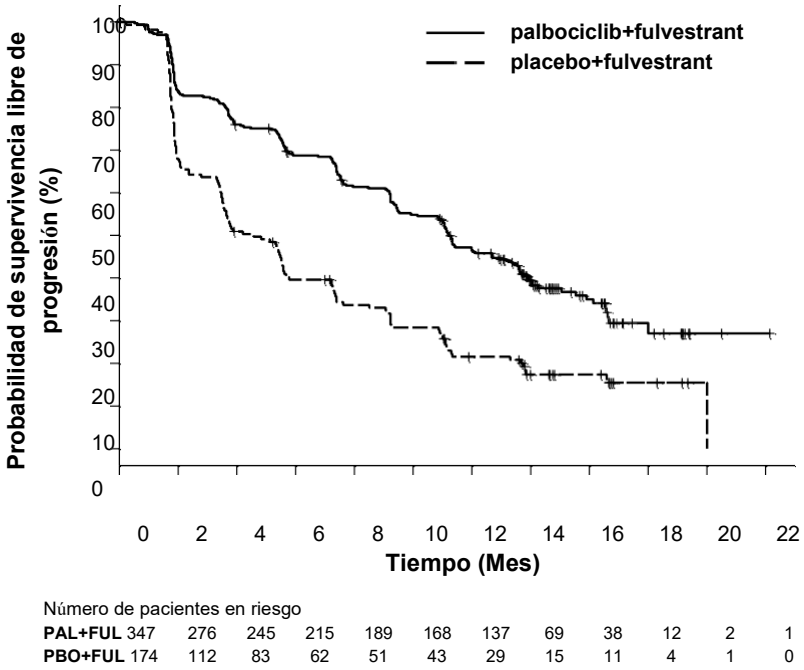
Supervivencia global (OS) final (fecha de corte de 13 de abril de 2018)		
Número de eventos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [meses (IC del 95 %)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Cociente de riesgo (IC del 95 %) y valor p[†]	0,814 (0,644; 1,029), p=0,0429[†*]	

CBR = tasa de beneficio clínico; IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; OR = respuesta objetiva. Los resultados de las variables secundarias se basan en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1.

[*] No estadísticamente significativo.

[†] Valor p unilateral de la prueba del rango logarítmico estratificada según la presencia de metástasis viscerales y la sensibilidad al tratamiento endocrino anterior aleatorizado.

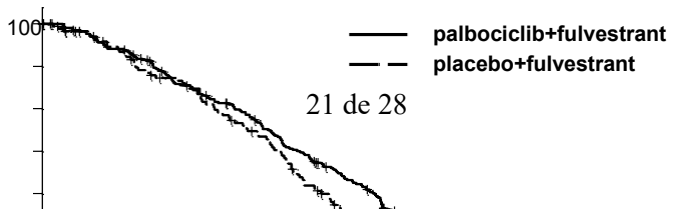
Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población por intención de tratar) - estudio PALOMA-3 (fecha de corte: 23-mayo-2015).



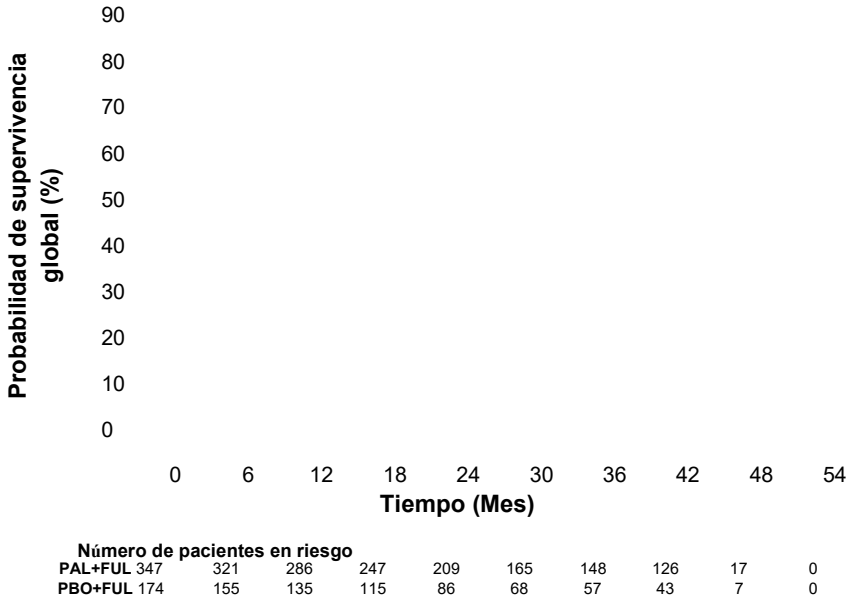
FUL = palbociclib; PAL = letrozol; PBO = placebo.

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 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]).

Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (población por intención de tratar): estudio PALOMA-3 (fecha de corte: 13 de abril de 2018)



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS



FUL = palbociclib; PAL = palbociclib; PBO = placebo.

Las medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral – Estudio PALOMA-3 (población por intención de tratar)

	Enfermedad visceral		**Enfermedad no visceral**	
	Palbociclib con fulvestrant (N = 206)	**Placebo con fulvestrant (N = 105)**	**Palbociclib 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).

Población pediátrica

En una parte de la fase 2 abierta y aleatorizada del estudio A5481092 se comparó la eficacia de la combinación de palbociclib con irinotecán (IRN) y temozolomida (TMZ) frente a IRN y TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años) y adultos jóvenes (de 18 a 20

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

años) con SE recurrente o refractario para los que no se dispone de tratamiento estándar.

El análisis intermedio preespecificado se realizó a partir de 33 eventos de supervivencia libre de eventos (SLE) (61,1 % de 54 participantes). El cociente de riesgo observado para palbociclib + IRN + TMZ en comparación con IRN + TMZ en monoterapia fue de 2,03 (IC del 95 %: 0,902, 4,572; valor p unilateral estratificado = 0,9621).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con palbociclib 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 $C_{máx}$ de palbociclib generalmente se observa entre las 4 y las 12 horas (tiempo hasta alcanzar la concentración máxima [$T^{máx}$]) tras la administración oral de comprimidos de palbociclib. 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 de una vez al día. Con la administración diaria repetida, el palbociclib se acumula con una tasa mediana de acumulación de 2,4 (intervalo de 1,5 a 4,2).

Efecto de los alimentos

El AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib aumentaron un 22 % y un 26 %, respectivamente, cuando los comprimidos de palbociclib se administraron con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente de 800 a 1 000 calorías, de las cuales aproximadamente 150, 250 y de 500 a 600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas), y en un 9 % y 10 %, respectivamente, cuando los comprimidos de palbociclib se administraron con una comida moderada en grasas y calorías (aproximadamente de 500 a 700 calorías con 75 a 105, de 250 a 350 y de 175 a 245 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), en comparación con los comprimidos de palbociclib administrados en condiciones de ayuno durante la noche. De acuerdo a estos resultados, los comprimidos de palbociclib se pueden tomar con o sin alimentos.

Distribución

La unión de palbociclib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue aproximadamente del 85 % e independiente de la concentración. La media de fracción libre (f_L) de palbociclib en el plasma humano *in vivo* aumentó progresivamente con el empeoramiento de la función hepática. No hubo una progresión evidente en la media de la f_L de palbociclib en el plasma humano *in vivo* con el empeoramiento de la función renal. *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 [^{14}C] 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La mayor parte del material se excretó en forma de 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 CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucradas en el metabolismo del palbociclib.

Eliminación

La media geométrica aparente del aclaramiento (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 exposición a palbociclib en niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores sólidos recurrentes o refractarios fue similar en todos los grupos de edad (≤ 6 años, > 6 a < 12 años, ≥ 12 a < 18 años y ≥ 18 años) en el intervalo de dosis de 55 a 95 mg/m^2 (dosis de palbociclib normalizada en función de la superficie corporal (SC)) administrada por vía oral una vez al día en los días 1 a 14 seguida de 7 días de descanso. La exposición en estado estacionario de palbociclib con la dosis de 75 mg/m2 una vez al día en la población pediátrica fue similar a la observada en participantes adultos con la dosis aprobada de 125 mg una vez al día (administrada del día 1 al día 21 seguida de 7 días de descanso).

Insuficiencia hepática
Los datos de un estudio farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función hepática indican que la exposición a palbociclib libre (AUC_{inf} libre) disminuyó en un 17 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y aumentó en un 34 % y un 77 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. La exposición máxima a palbociclib libre (C_{max} libre) aumentó un 7 %, 38 % y 72 % para la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 40 pacientes presentaban insuficiencia hepática leve según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de los EEUU (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad (ULN) y aspartato aminotransferasa (AST) > ULN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × ULN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de palbociclib.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal

Los datos de un estudio farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función renal indican que la exposición a palbociclib total (AUC_{inf}) aumentó un 39 %, 42 % y 31 % con insuficiencia renal leve (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), moderada (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) y grave (CrCl < 30 ml/min), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min). La exposición máxima a palbociclib (C_{max}) aumentó en un 17 %, 12 % y 15 % para la insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 73 pacientes presentaban insuficiencia renal leve y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal moderada, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieran hemodiálisis.

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 ratas y perros, los hallazgos principales sobre órganos diana después de dosis únicas y/o repetidas incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductores masculinos, y efectos sobre los huesos y los incisivos en crecimiento activo únicamente en ratas. Estas toxicidades sistémicas se observaron generalmente con exposiciones clínicamente relevantes basadas en el AUC. Se observó una reversión de parcial a total de los efectos hematolinfopoyéticos y sobre los sistemas reproductores masculinos y los incisivos, mientras que los efectos óseos no se revirtieron después de un periodo de 12 semanas sin tratamiento. 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}.

Carcinogenicidad

La carcinogenicidad de palbociclib se evaluó en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos y en un estudio de 2 años en ratas. Palbociclib mostró un resultado negativo para la carcinogenicidad en ratones transgénicos a dosis de hasta 60 mg/kg/día (nivel sin efecto observado [NOEL] de aproximadamente 11 veces la exposición clínica en humanos según el AUC). El hallazgo neoplásico relacionado con palbociclib en ratas incluyó una mayor incidencia de tumores de microgliocitos en el sistema nervioso central de los machos a 30 mg/kg/día; no hubo hallazgos neoplásicos en ratas hembra a ninguna dosis hasta 200 mg/kg/día. El NOAEL para los efectos de carcinogenicidad relacionados con palbociclib fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos según el AUC) y 200 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica en humanos según el AUC) en hombres y mujeres, respectivamente. Se desconoce la relevancia del efecto neoplásico observado en ratas macho para los humanos.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 ≥ 100 mg/kg/día. La exposición de los animales en el nivel sin efecto observado para la aneugenicidad, fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC.

Alteración de la fertilidad

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

Se considera que palbociclib puede afectar a la función reproductora y la fertilidad en varones humanos de acuerdo con los hallazgos preclínicos 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 ≥ 9 veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica en humanos basada en el AUC, respectivamente. Se observó reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en ratas y perros después de un período sin tratamiento de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos en los órganos reproductores masculinos, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a los niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición humana clínica basada en el AUC.

Toxicidad para el desarrollo

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de comprimido

Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Estearato de magnesio
Ácido ascórbico
Ácido adípico

Material del recubrimiento

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Carmín de índigo (E132)
Óxido de hierro rojo (E172) (solo comprimidos de 75 y 125 mg)
Óxido de hierro amarillo (E172) (solo comprimidos de 100 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio que contiene 7 comprimidos recubiertos con película (1 comprimido recubierto con película por alveolo). Cada caja contiene 21 comprimidos recubiertos con película (3 blísteres por caja).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Palbociclib Abdi 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.670
Palbociclib Abdi 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.669
Palbociclib Abdi 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.668

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

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)