



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 11105**

BUENOS AIRES, 14 DE DICIEMBRE DE 2015.-  
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000158-15-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones PFIZER SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación,



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

## **DISPOSICIÓN N° 11105**

posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION04.PDF / 0 - 10/08/2015 13:36:26 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-4145-15-9.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTICULO 1º:** Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Puertos Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 11105**

Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IBRANCE y nombre/s genérico/s PALBOCICLIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por PFIZER SRL.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF / 0 - 22/09/2015 17:31:07,

PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 22/09/2015 17:31:07, PROYECTO

DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 10/08/2015 13:36:26,

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION11.PDF / 0 - 10/08/2015

13:36:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION12.PDF / 0 -

10/08/2015 13:36:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE

SECUNDARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 22/09/2015 17:31:07, PROYECTO DE RÓTULO

DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION11.PDF / 0 - 22/09/2015 17:31:07, PROYECTO

DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION12.PDF / 0 - 22/09/2015 17:31:07.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:

"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 11105**

ARTICULO 5º: Establece que la firma PFIZER SRL deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por un (1) año, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000158-15-1



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**IBRANCE  
PALBOCICLIB  
Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.*

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

	IBRANCE 75 mg	IBRANCE 100 mg	IBRANCE 125 mg
Palbociclib	75,000 mg	100,000 mg	125,000 mg
Celulosa microcristalina	111,550 mg	148,733 mg	185,917 mg
Lactosa monohidrato	55,775 mg	74,367 mg	92,958 mg
Glicolato sódico de almidón	16,200 mg	21,600 mg	27,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,075 mg	8,100 mg	10,125 mg
Estearato de magnesio	5,400 mg	7,200 mg	9,000 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK, por sus siglas en inglés) 4 y 6.  
Código ATC: L01XE33.

**INDICACIONES**

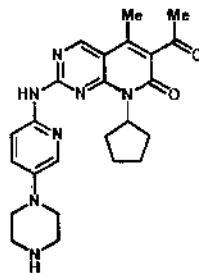
IBRANCE está indicado en combinación con tetrozol para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (RE) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, como terapia endocrina inicial para su enfermedad metastásica.

Esta indicación está autorizada bajo aprobación acelerada por FDA según la sobrevida libre de progresión (SLP). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en un ensayo de confirmación.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**DESCRIPCIÓN**

IBRANCE cápsulas para administración oral contienen 75, 100 ó 125 mg de palbociclib, un inhibidor de la quinasa. La fórmula molecular del palbociclib es  $C_{24}H_{29}N_7O_2$ . El peso molecular es de 447,54 daltons. El nombre químico es 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[[5-(piperazina-1-il)piridina-2-il]amino]pirido[2,3-d]pirimidina-7(8H)-ona, y su fórmula estructural es:





Palbociclib es un polvo amarillo a naranja con pKa de 7,4 (el nitrógeno de piperazina secundario) y 3,9 (el nitrógeno de piridina). A un pH de 4 o menor, el palbociclib se comporta como un compuesto de alta solubilidad. Por encima de un pH 4, la solubilidad del principio activo se reduce considerablemente.

#### Mecanismo de Acción

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

#### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

##### Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto del palbociclib sobre el intervalo QTc en 184 pacientes con cáncer avanzado. No se detectó ningún cambio importante (es decir, >20 ms) en el intervalo QTc en la máxima concentración media de palbociclib en estado de equilibrio después de un esquema terapéutico (p. ej. 125 mg diarios por 21 días consecutivos seguidos de 7 días sin tratamiento, para constituir un ciclo completo de 28 días).

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

#### Absorción

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

Efecto de los Alimentos: La absorción y la exposición de palbociclib fueron muy bajas en aproximadamente 13% de la población en estado de ayuno. La ingesta de alimentos aumentó la exposición de palbociclib en este pequeño subgrupo de la población, pero no alteró la exposición al palbociclib en el resto de la población en términos clínicamente relevantes. Por eso, la ingesta de alimentos redujo la variabilidad entre sujetos de la exposición al palbociclib, lo que respalda la administración de IBRANCE con alimentos.

En comparación con IBRANCE administrado en estado de ayuno por la noche, el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  promedios poblacionales de palbociclib aumentaron en 21% y 38%, respectivamente, cuando se lo administró con alimentos altos en grasa y calorías (aproximadamente entre 800 y 1000 calorías con 150, 250 y 500 a 600 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente), en 12% y 27%, respectivamente, cuando se lo administró con alimentos bajos en grasa y calorías (aproximadamente entre 400 y 500 calorías con 120, 250 y 28 a 35 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente), y en 13% y 24%, respectivamente, cuando se dieron alimentos moderados en grasa y cantidad habitual de calorías (aproximadamente entre 500 y 700 calorías con 75 a 105, 250 a 350 y 175 a 245 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente) una hora antes y dos horas después de la dosis de IBRANCE.

#### Distribución



La unión del palbociclib con proteínas plasmáticas humanas in vitro fue de 85%, sin dependencia de la concentración sobre el rango de concentración de 500 ng/mL a 5000 ng/mL. La media geométrica del volumen de distribución aparente observada ( $V_z/F$ ) fue de 2583 L (26% CV).

#### Metabolismo

Los ensayos in vitro e in vivo indicaron que el palbociclib sufre metabolización hepática en humanos. Después de la administración oral de una dosis única de 125 mg de [ $^{14}\text{C}$ ] palbociclib a seres humanos, las vías metabólicas principales para el palbociclib incluyeron la oxidación y sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. El palbociclib fue la entidad más importante derivada del medicamento en circulación en el plasma (23%). El metabolito en circulación más importante fue un conjugado de glucurónido de palbociclib, si bien solamente representó el 1,5% de la dosis administrada en las heces. El palbociclib se metabolizó ampliamente, el medicamento inalterado representó el 2,3% y el 6,9% de radiactividad en heces y orina, respectivamente. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el componente relacionado con el medicamento más importante, ya que representó el 26% de la dosis administrada. Los ensayos in vitro con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas y las enzimas de SULT recombinantes indicaron que el CYP3A y la SULT2A1 se encuentran principalmente involucrados en el metabolismo del palbociclib.

#### Eliminación

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

#### Edad, Sexo y Peso Corporal

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

#### Población Pediátrica

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

#### Interacciones Medicamentosas

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

**Inhibidores de CYP3A:** Los datos de un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N= 12) indican que la coadministración de múltiples dosis diarias de itraconazol 200 mg con una dosis única de IBRANCE 125 mg aumentaron el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  del palbociclib en alrededor de 87% y 34%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE 125 mg administrada sola.

**Inductores de CYP3A:** Los datos de un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N= 14) indican que la coadministración de múltiples dosis diarias de rifampicina 600 mg con una dosis única de IBRANCE 125 mg disminuyeron el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  del palbociclib en alrededor de 85% y 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE 125 mg administrada sola.

**Sustratos de CYP3A:** Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A luego de una dosificación diaria de 125 mg en humanos en estado de equilibrio. En un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N=26), la coadministración de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE aumentó los valores de  $AUC_{inf}$  y  $C_{max}$  del midazolam en 61% y 37%, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo.



**Medicamentos que Elevan el pH Gástrico:** En un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de 125 mg de IBRANCE con múltiples dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) rabeprazol en presencia de alimentos disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  del palbociclib en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el  $AUC_{inf}$  (disminución del 13%), cuando se lo comparó con una dosis única de IBRANCE administrada sola. Dado el efecto reducido sobre el pH gástrico de antagonistas del receptor de  $H_2$  y los antiácidos locales en comparación con los IBP (inhibidores de la bomba de protones), se espera que sea mínimo el efecto de esta clase de agentes que reducen el ácido sobre la exposición al palbociclib en presencia de alimentos. En presencia de alimentos no se evidencia ningún efecto con importancia clínica de los IBP, antagonistas del receptor de  $H_2$  o antiácidos locales sobre la exposición al palbociclib. En otro estudio en sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de IBRANCE con múltiples dosis de rabeprazol IBP en sujetos en ayunas disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  del palbociclib en 62% y 80%, respectivamente, cuando se la comparó con una dosis única de IBRANCE administrada sola.

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

**Efecto del Palbociclib sobre los Transportadores:** Las evaluaciones in vitro indicaron que el palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de la glucoproteína P (P-gp) transportadora de fármacos, la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 en concentraciones con importancia clínica.

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

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con palbociclib.

Palbociclib fue clastogénico en un ensayo in vitro de micronúcleos en células ováricas de hámster chino e in vivo en la médula ósea de ratas macho que recibieron dosis  $\geq 100$  mg/kg/día durante tres semanas. La clastogenicidad se dio vía un mecanismo aneugénico. En un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) in vitro, no se observó una mutagénesis del palbociclib, y en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro no indujo aberraciones cromosómicas estructurales.

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, el palbociclib no afectó el apareamiento ni la fertilidad con ninguna dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica humana según el AUC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductivos de hembras en ensayos de toxicidad con repetición de dosis de hasta 300 mg/kg/día en ratas y de 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 6 veces y semejante a la exposición clínica humana según el AUC, en la dosis recomendada, respectivamente). No se han realizado ensayos de fertilidad masculina con palbociclib; no obstante, en ensayos de toxicidad de repetición de dosis se observó degeneración testicular en ratas y perros en dosis de 30 y 0,2 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 11 y 0,1 veces la exposición humana (AUC), en la dosis recomendada, respectivamente), que fue parcialmente reversible en la rata y en el perro después de un periodo sin dosificación de 12 semanas.

#### **Toxicología y/o Farmacología en Animales**

Se identificaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa (glucosuria, hiperglucemia, disminución de insulina) vinculado con cambios en el páncreas (vacuolización de las células de los islotes), ojos (cataratas, degeneración del cristalino), dientes (degeneración/necrosis de ameloblastos en dientes en crecimiento activo), riñón (vacuolización tubular, nefropatía progresiva crónica) y tejido adiposo (atrofia) en el estudio toxicológico de repetición de dosis de 27 semanas en ratas, y prevalecieron más en machos en dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la exposición humana (AUC) en la dosis recomendada). Algunos de estos hallazgos (glucosuria/hiperglucemia, vacuolización de las células de los islotes pancreáticos y vacuolización tubular renal) estuvieron presentes en el estudio toxicológico de repetición de dosis de 15 semanas en ratas, pero con menor incidencia y severidad. Las ratas empleadas en estos ensayos tenían aproximadamente 7 semanas de edad al comienzo de los mismos. No se identificaron alteraciones del metabolismo de la glucosa o cambios vinculados en el páncreas, ojos, dientes, riñón y tejido adiposo en perros en ensayos toxicológicos de repetición de dosis de hasta 39 semanas de duración.



## ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico de IBRANCE más letrozol, en comparación con letrozol solo, llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RE positivo, HER2 negativo que no recibieron tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada. Se asignó aleatoriamente un total de 165 pacientes en el estudio 1. La aleatorización se estratificó por localización de la enfermedad (visceral, frente a ósea solamente, frente a otros sitios) y por intervalo libre de enfermedad (>12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad frente a ≤12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad o enfermedad avanzada de novo). Se administró IBRANCE por vía oral en una dosis de 125 mg diarios durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días sin tratamiento. Las pacientes recibieron el tratamiento del estudio hasta aparición de progresión de la enfermedad, toxicidad no manejable o retiro del consentimiento.

Las pacientes enroladas en este estudio tenían una edad mediana de 63 años (rango de 38 a 89). La mayoría de las pacientes eran caucásicas (90%) y todas tenían una Escala de estado funcional (PS) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ó 1. El cuarenta y tres por ciento de las pacientes había recibido quimioterapia, y el 33% había recibido tratamiento antihormonal en carácter neoadyuvante o adyuvante antes de su diagnóstico de cáncer de mama avanzado. El cuarenta y nueve por ciento de las pacientes no contaba con tratamiento sistémico previo en carácter neoadyuvante o adyuvante. La mayoría de las pacientes (98%) presentaba enfermedad metastásica. El diecinueve por ciento de las pacientes presentaba sólo afección ósea, y el 48% presentaba enfermedad visceral.

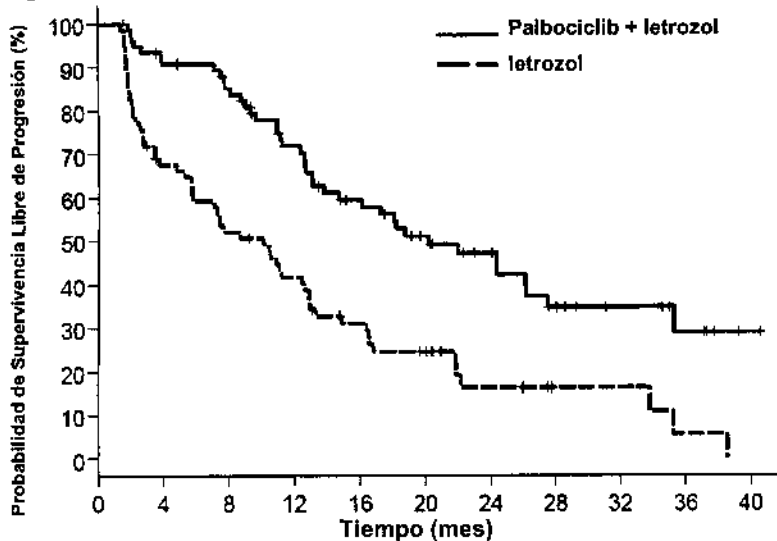
El objetivo de eficacia principal del estudio fue la SLP (sobrevida libre de progresión) evaluada por el investigador según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.0 (RECIST). En la Tabla 1 y la Figura 1 se resumen los resultados de eficacia principal del estudio 1. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos de pacientes de acuerdo al intervalo libre de enfermedad, localización de la enfermedad y tratamiento previo. El efecto terapéutico de la combinación sobre la SLP también se vio respaldado por una revisión retrospectiva independiente de radiografías, con un cociente de riesgos instantáneos (HR) observado de 0,621 (IC del 95%: 0,378, 1,019). La tasa de respuesta objetiva en pacientes con enfermedad medible, en base a la evaluación del investigador, fue más alta en el grupo de IBRANCE más letrozol que en el grupo de letrozol solo (55,4% frente a 39,4%). Al momento del análisis final de la SLP, los datos de supervivencia global (SG) no eran maduros, con el 37% de los eventos.

**Tabla 1. Resultados de Eficacia - Estudio 1 (Evaluación del Investigador, Población por Intención de Tratar)**

	IBRANCE + Letrozol (N= 84)	Letrozol (N= 81)
<b>Sobrevida Libre de Progresión (SLP)</b>		
Número de eventos de SLP (%)	41 (48,8%)	59 (72,8%)
Relación de riesgo (IC del 95%)	0,488 (0,319, 0,748)	
SLP mediana [meses] (IC del 95%)	20,2 (13,8, 27,5)	10,2 (5,7, 12,6)

IC= intervalo de confianza; N= número de pacientes.

**Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión - Estudio 1 (Evaluación del Investigador, Población por Intención de Tratar)**



Número de pacientes en riesgo	
PAL+LET	84 67 60 47 36 28 21 13 8 5 1
LET	81 48 36 28 19 14 6 3 3 1

LET= letrozol; PAL=palbociclib.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Información de Dosificación General

La dosis recomendada de IBRANCE es de una cápsula de 125 mg única diaria administrada por vía oral durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. IBRANCE debería consumirse con alimentos (Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS) en combinación con letrozol 2,5 mg una vez al día administrado de forma continua en un ciclo de 28 días. Es necesario motivar a los pacientes a que reciban su dosis a aproximadamente la misma hora cada día.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescripta se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de IBRANCE deben ingerirse enteras (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de ingerirlas). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, agrietada o si tuviera signos de no estar intacta.

### Modificación de la Dosis

Se recomienda modificar la dosis de IBRANCE según la seguridad y la tolerabilidad individual (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

El manejo de algunas reacciones adversas (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO) puede requerir interrupciones/retrasos y/o reducciones temporales de la dosis, o la discontinuación permanente, según los cronogramas de reducción de dosis que se brindan en las Tablas 2, 3 y 4 (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, REACCIONES ADVERSAS y ENSAYOS CLÍNICOS).

Tabla 2. Modificación Recomendada de la Dosis para Reacciones Adversas

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

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



Tabla 3. Modificación y Manejo de la Dosis<sup>a</sup> - Toxicidades Hematológicas

Clasificación de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 <sup>b</sup>	No se requiere ajuste de la dosis. Considere repetir el monitoreo de hemograma completo una semana más tarde. No inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación a un grado $\leq 2$ .
Grado 3 (<1000 a 500/mm <sup>3</sup> ) + fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	Suspenda IBRANCE y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación a un grado $\leq 2$ ( $\geq 1000$ /mm <sup>3</sup> ). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 <sup>b</sup>	Suspenda IBRANCE y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación a un grado $\leq 2$ . Reanude en la dosis inferior siguiente.

Clasificación según Versión 4.0 de CTCAE.

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

<sup>a</sup> Controle el hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE y al comenzar cada uno de los ciclos, así también como en el día 14 de los primeros dos ciclos y según la indicación clínica.

<sup>b</sup> Excepto la linfopenia (a menos que se relacione con eventos clínicos; p. ej. infecciones oportunistas).

Tabla 4. Modificación y Manejo de la Dosis - Toxicidades No Hematológicas

Clasificación de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 3$ (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas a: <ul style="list-style-type: none"><li>• Grado <math>\leq 1</math></li><li>• Grado <math>\leq 2</math> (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente)</li></ul> Reanude en la dosis inferior siguiente.

Clasificación según Versión 4.0 de CTCAE.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

Consulte la información de prescripción del fabricante para las guías de ajuste a la dosis del producto coadministrado, letrozol, en caso de toxicidad, y otra información relevante sobre la seguridad o las contraindicaciones.

#### Modificaciones de la Dosis para Administración con Inhibidores Potentes de CYP3A

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

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

##### Neutropenia

Se ha observado una disminución en el recuento de neutrófilos en los ensayos clínicos con IBRANCE. Se informaron disminuciones en los recuentos de neutrófilos de grado 3 (57%) o 4 (5%) en pacientes recibiendo



IBRANCE más letrozol en el ensayo clínico aleatorizado (estudio 1). La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado según los datos de laboratorio fue de 15 días (13 a 117 días). La duración mediana de la neutropenia de grado  $\geq 3$  fue de 7 días (*Ver REACCIONES ADVERSAS*). Se han informado eventos de neutropenia febril en el programa clínico de IBRANCE, aunque no se han observado casos de neutropenia febril en el estudio 1. Controle el hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE y al comenzar cada uno de los ciclos, así también como en el día 14 de los primeros dos ciclos y según la indicación clínica. Se recomienda la interrupción, la reducción o el retraso en el comienzo de la dosis en los ciclos de tratamiento en las pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4 (*Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

#### **Infecciones**

Se han informado infecciones en una tasa más elevada de pacientes tratadas con IBRANCE más letrozol, en comparación con pacientes tratadas sólo con letrozol, en el estudio 1. Las infecciones de grado 3 o 4 se observaron en el 5% de las pacientes tratadas con IBRANCE más letrozol, mientras que ninguna paciente bajo letrozol solo presentó infección alguna de grado 3 o 4. Controle a las pacientes para detectar signos y síntomas de infección e implementar el tratamiento médicamente apropiado.

#### **Tromboembolismo Pulmonar**

Se ha informado tromboembolismo pulmonar en una tasa más elevada de pacientes tratadas con IBRANCE más letrozol (5%), en comparación con ningún caso en pacientes tratadas con letrozol solamente, en el estudio 1. Controle a las pacientes para detectar signos y síntomas de tromboembolismo pulmonar e implementar el tratamiento médicamente apropiado.

#### **Toxicidad Embrifetal**

En base a los hallazgos en animales y al mecanismo de acción, IBRANCE puede provocar daño fetal. IBRANCE provocó toxicidades embrifetales en ratas y conejos a exposiciones maternas mayores o iguales que 4 veces la exposición clínica humana, según el área bajo la curva (AUC). Recomiende a mujeres en edad fértil usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IBRANCE y al menos por dos semanas después de la última dosis (*Ver ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

#### **Agentes que Pueden Aumentar las Concentraciones Plasmáticas de Palbociclib**

##### **Efecto de los Inhibidores del CYP3A**

La coadministración de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) aumentó la exposición plasmática del palbociclib en sujetos sanos en un 87%. Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej. claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil y voriconazol). Evite el pomelo o jugo de pomelo durante el tratamiento con IBRANCE. Si no se puede evitar la coadministración de IBRANCE con un inhibidor potente de CYP3A, reduzca la dosis de IBRANCE (*Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

#### **Agentes que Pueden Disminuir las Concentraciones Plasmáticas de Palbociclib**

##### **Efecto de los Inductores del CYP3A**

La coadministración de un inductor potente del CYP3A (rifampicina) disminuyó la exposición plasmática del palbociclib en sujetos sanos en un 85%. Evite la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (p. ej. fenitoína, rifampicina, carbamazepina y hierba de San Juan) (*Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

La coadministración de inductores moderados del CYP3A también puede disminuir la exposición plasmática de IBRANCE. Evite la administración concomitante de inductores moderados del CYP3A (p. ej. bosentano, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina) (*Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).



### **Medicamentos cuyas Concentraciones Plasmáticas Pueden Verse Alteradas por Palbociclib**

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

## **ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### **Resumen de Riesgos**

En base a los hallazgos en animales y al mecanismo de acción, IBRANCE puede ocasionar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada (Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). En ensayos en animales, el palbociclib fue teratogénico y fetotóxico en exposiciones maternas  $\geq 4$  veces la exposición clínica humana según el AUC en la dosis humana recomendada. No se dispone de datos sobre humanos que indiquen el riesgo vinculado con el medicamento. Asesore a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Se desconoce el riesgo subyacente de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo subyacente, en la población general de EE.UU., de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente, de los embarazos reconocidos clínicamente.

### **Datos**

#### **Datos de Animales**

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró palbociclib por vía oral durante 15 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación, lo que no provocó toxicidad embrionaria en dosis de hasta 300 mg/kg/día con exposiciones maternas sistémicas de aproximadamente 4 veces la exposición humana (AUC), a la dosis recomendada.

En ensayos de desarrollo embrionario en ratas y conejas, los animales preñados recibieron dosis orales de hasta 300 mg/kg/día y 20 mg/kg/día de palbociclib, respectivamente, durante el período de organogénesis. La dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg/día fue fetotóxica en ratas, lo que provocó reducciones en los pesos corporales de los fetos. En dosis  $\geq 100$  mg/kg/día en ratas, hubo un incremento en la incidencia de una variación esquelética (mayor incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical). En la dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día en conejas, hubo una mayor incidencia de variaciones esqueléticas, entre ellas falanges pequeñas en la extremidad anterior. En las dosis de 300 mg/kg/día en ratas y 20 mg/kg/día en conejas, las exposiciones maternas sistémicas fueron aproximadamente 4 y 9 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada.

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

### **Lactancia**

#### **Resumen de Riesgos**

No se dispone de datos sobre la presencia de palbociclib en la leche materna, los efectos de IBRANCE sobre el niño lactante o sobre la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias en infantes lactantes por IBRANCE, recomiende a las mujeres lactantes discontinuar el amamantamiento durante el tratamiento con IBRANCE.

### **Mujeres y Hombres en Edad Fértil**

#### **Anticoncepción**

##### **Mujeres**

Recomiende a las mujeres en edad fértil usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IBRANCE y por al menos dos semanas después de la última dosis. Recomendamos a las mujeres contactar a su médico si quedan embarazadas, o si se sospecha embarazo, durante el tratamiento con IBRANCE (Ver



**ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).**

**Infertilidad**

**Hombres**

En base a los hallazgos en animales, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con IBRANCE (Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS: Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad).

**Uso Pediátrico**

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

**Uso Geriátrico**

De 84 pacientes que recibieron IBRANCE en el estudio 1, 37 (44%) tenían  $\geq 65$  años y 8 (10%) tenían  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia de IBRANCE entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos sujetos de mayor edad.

**Deterioro de la Función Hepática**

En función de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes, en el que 40 presentaban deterioro de la función hepática leve (bilirrubina total  $\leq$ LSN y AST  $>$ LSN o bilirrubina total  $>1,0$  a  $1,5 \times$  LSN y cualquier AST), el deterioro de la función hepática leve no tuvo efecto sobre la exposición al palbociclib. No se ha estudiado la farmacocinética del palbociclib en pacientes con deterioro de la función hepática moderado o severo (bilirrubina total  $>1,5 \times$  LSN y cualquier AST) (Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

**Deterioro de la Función Renal**

En función a un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes, en el que 73 presentaban deterioro de la función renal leve ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$ ) y 29, deterioro de la función renal moderado ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ ), el deterioro de la función renal leve y moderado no tuvo efectos sobre la exposición al palbociclib. No se ha estudiado la farmacocinética del palbociclib en pacientes con deterioro de la función renal severo (Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

**REACCIONES ADVERSAS**

Los siguientes temas se describen a continuación:

- Neutropenia (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
- Infecciones (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)
- Tromboembolismo pulmonar (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)

**Experiencia de Ensayos Clínicos**

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

En el estudio 1 se evaluó la seguridad de IBRANCE (125 mg/día) más letrozol (2,5 mg/día) frente a letrozol solo. Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a IBRANCE en 83 de 160 pacientes con cáncer de mama avanzado con RE positivo y HER2 negativo, quienes recibieron al menos 1 dosis del tratamiento en el estudio 1. La mediana de duración del tratamiento para palbociclib fue de 13,8 meses, mientras que la duración mediana del tratamiento para letrozol en el grupo de letrozol solo fue de 7,6 meses.

Las reducciones de las dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado se produjeron en el 36% de las pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol. No se permitió la reducción de la dosis del letrozol en el estudio 1.

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en 7 de 83 (8%) pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol y en 2 de 77 (3%) pacientes que recibieron letrozol solo. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol incluyeron neutropenia (6%), astenia (1%) y fatiga (1%).



Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) de cualquier grado informadas en pacientes del grupo de IBRANCE más letrozol fueron neutropenia, leucopenia, fatiga, anemia, infección de las vías respiratorias superiores, náuseas, estomatitis, alopecia, diarrea, trombocitopenia, disminución del apetito, vómitos, astenia, neuropatía periférica y epistaxis.

Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol fueron tromboembolismo pulmonar (3 de 83: 4%) y diarrea (2 de 83: 2%).

Se observó un incremento en la incidencia de eventos infecciosos en el grupo de palbociclib más letrozol (55%), en comparación con el grupo de letrozol solo (34%). Se han informado eventos de neutropenia febril en el programa clínico de IBRANCE, aunque no se han observado casos en el estudio 1. La neutropenia de grado  $\geq 3$  se trató con reducciones y/o retrasos de la dosis o la interrupción temporal consistente con una tasa de discontinuación permanente del 6% por neutropenia (*Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

Las reacciones adversas al medicamento ( $\geq 10$ ) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol o letrozol solo en el estudio 1 se detallan en la Tabla 5.



Tabla 5. Reacciones Adversas\* ( $\geq 10\%$ ) en Estudio 1

Clasificación por órganos y sistemas	IBRANCE + Letrozol (N= 83)			Letrozol solo (N= 77)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Reacción Adversa						
Infecciones e infestaciones						
IRS <sup>a</sup>	31	1	0	18	0	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia	75	48	6	5	1	0
Leucopenia	43	19	0	3	0	0
Anemia	35	5	1	7	1	0
Trombocitopenia	17	2	0	1	0	0
Trastornos metabólicos y alimentarios						
Disminución del apetito	16	1	0	7	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica <sup>b</sup>	13	0	0	5	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Epistaxis	11	0	0	1	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Estomatitis <sup>c</sup>	25	0	0	7	1	0
Náuseas	25	2	0	13	1	0
Diarrea	21	4	0	10	0	0
Vómitos	15	0	0	4	1	0
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos						
Alopecia	22 <sup>d</sup>	N/A	N/A	3 <sup>e</sup>	N/A	N/A
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						
Fatiga	41	2	2	23	1	0
Astenia	13	2	0	4	0	0

\*Las tasas de reacciones adversas informadas en la tabla incluyen todos los eventos informados sin importar la causalidad. Clasificación según Versión 3.0 de CTCAE.

CTCAE= Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos; N= número de sujetos; N/A= no aplica; IRS= infección respiratoria alta.

<sup>a</sup> IRS incluye: gripe, enfermedad tipo influenza, laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de vías respiratorias superiores.

<sup>b</sup> Neuropatía periférica incluye: Neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva.

<sup>c</sup> Estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración oral, inflamación de la mucosa, dolor oral, malestar orofaríngeo, dolor orofaríngeo, estomatitis.

<sup>d</sup> Eventos de grado 1, - 21%; eventos de grado 2, - 1%.

<sup>e</sup> Eventos de grado 1, - 3%.





Tabla 6. Anormalidades de Laboratorio para Pacientes en el Estudio 1

Anormalidad de Laboratorio	IBRANCE + Letrozol (N= 83)			Letrozol solo (N= 77)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Glóbulos blancos reducidos	95	44	0	26	0	0
Disminución de neutrófilos	94	57	5	17	3	0
Disminución de linfocitos	81	17	1	35	3	0
Disminución de hemoglobina	83	5	1	40	3	0
Disminución de plaquetas	61	3	0	16	3	0

N= número de pacientes.

#### SOBREDOSIS

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

#### PRESENTACIONES

Ibrance 75 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

Ibrance 100 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

Ibrance 125 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

#### CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura entre 20 °C y 25 °C.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Ce



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Manufacturing

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Ve

Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Puerto Rico.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.



A.N.M.A.T.  
Friburgo, Alemania.  
Rico y/o alternativamente



Fecha última revisión:

LPD: 03/Feb/2015

MAZA Sandra Beatriz Información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

Apoderada y Directora Técnica

Pfizer SRL

30-50351851-8



PROYECTO DE ROTULOS

Envase primario - Etiqueta

IBRANCE  
PALBOCICLIB 125 mg  
CÁPSULAS

**PFIZER SRL**

Venta bajo receta archivada

Conservación: Conservar a una temperatura entre 20 °C y 25 °C.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía de administración: Oral.

Contenido: 21 cápsulas.

**LOTE**

**VENCIMIENTO**



*firma Digital*

MAZA Sandra Beatriz  
Apoderada y Directora Técnica  
Pfizer SRL  
30-50351851-8



*firma Digital*

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase secundario**

**IBRANCE 125 mg  
PALBOCICLIB  
CÁPSULAS**

Venta bajo receta archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene: Palbociclib 125 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

**LOTE**

**VENCIMIENTO**

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura entre 20 °C y 25 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° : .....

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Procedencia: Puerto Rico.

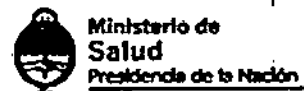
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica.

Contenido: 21 cápsulas.

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

MAZA Sandra Beatriz  
Apoderada y Directora Técnica  
Pfizer SRL  
30-50351851-8



16 de diciembre de 2015

**DISPOSICIÓN N° 11105**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO**  
**DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57848**

**TROQUELES**  
**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000158-15-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
PALBOCICLIB 75 mg - CAPSULA DURA	637697
PALBOCICLIB 100 mg - CAPSULA DURA	637700
PALBOCICLIB 125 mg - CAPSULA DURA	637713

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 1102

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 669



BARLARO Claudia Alicia  
Bioquímica  
Dirección de Gestión de  
Información Técnica  
A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 14 DE DICIEMBRE DE 2015.-

**DISPOSICIÓN N° 11105**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57848**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: PFIZER SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6469

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: IBRANCE

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



PALBOCICLIB 75 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 111,55 mg GRANULADO  
LACTOSA MONOHIDRATO 55,775 mg GRANULADO  
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 16,2 mg GRANULADO  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 6,075 mg GRANULADO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,4 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BOTELLA PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 21 CÁPSULAS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO DE PEAD CON 21 CÁPSULAS, PROSPECTO

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20 °C hasta 25 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IBRANCE está indicado en combinación con letrozol para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (RE) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, como terapia endocrina inicial para su

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Cáseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

enfermedad metastásica. Está indicación está autorizada bajo aprobación acelerada por FDA según la sobrevida libre de progresión (SLP). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en un ensayo de confirmación.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

**a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	MOOSWALDALEE 1	- FREIBURG	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	MOOSWALDALEE 1	- FREIBURG	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER PHARMACEUTICALS LLC	KM 1,9, ROAD 689	- VEGA BAJA, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
PFIZER SRL	CARLOS BERG 3669	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	6169/15	CARLOS BERG 3669	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Ceserós 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



País de origen de elaboración: Alemania (República Federal de Alemania)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

Nombre comercial: IBRANCE

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 125 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

PALBOCICLIB 125 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 185,917 mg GRANULADO  
LACTOSA MONOHIDRATO 92,958 mg GRANULADO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg GRANULADO  
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 27 mg GRANULADO  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 10,125 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 21 CAPSULAS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO PEAD CON 21 CÁPSULAS, PROSPECTO

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20 °C hasta 25 °C

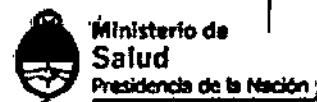
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IBRANCE está indicado en combinación con letrozol para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (RE) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, como terapia endocrina inicial para su enfermedad metastásica. Está indicación está autorizada bajo aprobación acelerada por FDA según la sobrevida libre de progresión (SLP). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en un ensayo de confirmación.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	MOOSWALDALEE 1	- FREIBURG	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	MOOSWALDALEE 1	- FREIBURG	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER PHARMACEUTICALS LLC	KM 1,9, ROAD 689	- VEGA BAJA, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
PFIZER SRL	CARLOS BERG 3669	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	6169/15	CARLOS BERG 3669	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Alemania (República Federal de Alemania)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

Nombre comercial: IBRANCE

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

PALBOCICLIB 100 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 148,733 mg GRANULADO  
LACTOSA MONOHIDRATO 74,367 mg GRANULADO  
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21,6 mg GRANULADO  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 8,1 mg GRANULADO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,2 mg GRANULADO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 21 CÁPSULAS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO PEAD CON 21 CÁPSULAS, PROSPECTO

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20 °C hasta 25 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IBRANCE está indicado en combinación con letrozol para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (RE) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, como terapia endocrina inicial para su enfermedad metastásica. Está indicación está autorizada bajo aprobación acelerada por FDA según la sobrevida libre de progresión (SLP). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en un ensayo de confirmación.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	MOOSWALDALEE 1	- FREIBURG	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH	MOOSWALDALEE 1	- FREIBURG	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER PHARMACEUTICALS LLC	KM 1,9, ROAD 689	- VEGA BAJA, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
PFIZER SRL	CARLOS BERG 3669	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	6169/15	CARLOS BERG 3669	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Alemania (República Federal de Alemania)

País de procedencia del producto: Estados Unidos (Estados Unidos de América)

El presente Certificado tendrá una validez de un (1) año a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Ministerio de  
Salud  
Presidencia de la Nación

Expediente N°: 1-0047-2001-000158-15-1



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Coseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA