



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5527-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 10 de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000177-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000177-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ULTRA PHARMA S.A. solicita se autorice inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos referentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las especialidades para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el Anexo que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondiente.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medic

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus mod

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ULTRA PHARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ULTRA PHARMA S.A. de nombre/s genérico/s PALBOCICLIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo a los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma ULTRA PHARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION11.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION12.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION11.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION12.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°... con el número... de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal autorizada se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma ULTRA PHARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/07/2020 13:10:55 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo 4º de la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de

cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especificaciones Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de archivar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000177-18-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.07.27 16:52:53 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by  
ELECTRON  
Date: 2020.07.27 16:52:53 ART

UMENTAL

## PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES

### ULTRACICLIB

Palbociclib 75, 100 y 125 mg  
Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiendo a otras personas".

#### **Composición**

Cada cápsula de **ULTRACICLIB 75 mg** contiene: Palbociclib 75 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dextrina coloidal, estearato de magnesio.

Cada cápsula de **ULTRACICLIB 100 mg** contiene: Palbociclib 100 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dextrina coloidal, estearato de magnesio.

Cada cápsula de **ULTRACICLIB 125 mg** contiene: Palbociclib 125 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dextrina coloidal, estearato de magnesio.

#### **¿QUE ES ULTRACICLIB Y PARA QUE SE UTILIZA?**

ULTRACICLIB es un medicamento recetado que se usa en adultos para tratar el cáncer positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) en combinación con:

- un inhibidor de la aromatasa como la primera terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas o en hombres
- fulvestrant con progresión de la enfermedad después de la terapia hormonal.

No se sabe si ULTRACICLIB es seguro y efectivo en niños.

#### **ANTES DE USAR ULTRACICLIB**

##### **No tome ULTRACICLIB:**

- si es alérgico al palbociclib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver Composición).

**Antes de tomar ULTRACICLIB, infórmele a su médico todas las demás enfermedades que padezca. Incluso si:**

- Tiene fiebre, escalofríos, u otros signos o síntomas de infección
- Tiene problemas de hígado o riñón
- Tiene alguna otra condición médica
- Está embarazada, o planea tener un hijo. ULTRACICLIB puede hacer daño a su bebé.
  - Las mujeres en etapa fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento hasta por lo menos 3 semanas, luego de la última dosis de ULTRACICLIB
  - Los hombres con parejas en etapa fértil deben usar un método anticonceptivo durante el tratamiento con ULTRACICLIB y hasta por lo menos 3 meses luego de la última dosis de ULTRACICLIB
- Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos, que pueden ser beneficiosos durante este tiempo - Si usted queda embarazada o cree que puede estarlo, infórmele inmediatamente.

- Esta amamantando o planea amamantar. No se sabe si ULTRACICLIB atraviesa la leche materna. No amamante durante el tratamiento con ULTRACICLIB y hasta por lo menos 24 horas desde la última dosis.

Infórmele a su médico todos los medicamentos que tome. Incluso los medicamentos de venta libre, los medicamentos de venta libre las vitaminas y los suplementos herbales. ULTRACICLIB y otros medicamentos pueden interactuar entre sí y causar efectos secundarios. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrarle a su médico farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

#### **¿COMO DEBO TOMAR ULTRACICLIB?**

- Tome ULTRACICLIB exactamente como le indique su médico.
- Tome ULTRACICLIB con las comidas.
- ULTRACICLIB debe tomarse aproximadamente a la misma hora cada día.
- Tome las cápsulas de ULTRACICLIB enteras. No mastique, triture ni abra las cápsulas de ULTRACICLIB antes de tomarlas.
- No tome cápsulas de ULTRACICLIB que estén rotas, agrietadas o que parezcan dañadas.
- Evite el pomelo y los productos de pomelo durante el tratamiento con ULTRACICLIB. El pomelo puede aumentar la cantidad de ULTRACICLIB en su sangre.
- No cambie su dosis ni deje de tomar ULTRACICLIB a menos que su médico se lo indique.
- Si olvida una dosis de ULTRACICLIB o vomita después de tomar una dosis de ULTRACICLIB, tome otra dosis ese día.
- Tome su próxima dosis a la hora habitual.
- Si toma demasiado ULTRACICLIB, llame a su médico de inmediato o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano.

#### **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

**ULTRACICLIB puede causar efectos secundarios serios, tales como:**

##### **Recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia).**

Los recuentos bajos de glóbulos blancos son muy comunes cuando se toma ULTRACICLIB. Pueden causar infecciones graves que pueden conducir a la muerte. Su médico debe verificar sus recuentos de glóbulos blancos antes y durante el tratamiento.

Si desarrolla un recuento bajo de glóbulos blancos durante el tratamiento con ULTRACICLIB, su médico puede suspender su tratamiento, disminuir su dosis o puede indicarle que espere hasta que comience su ciclo de tratamiento. Informe a su médico de inmediato si tiene signos y síntomas de recuentos bajos de glóbulos blancos o infecciones como fiebre y escalofríos.

##### **Problemas pulmonares (neumonitis)**

ULTRACICLIB puede causar inflamación pulmonar grave o potencialmente mortal durante el tratamiento que puede conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene síntomas nuevos o que empeore incluyendo:

- Dificultad para respirar o falta de aliento
- Tos con o sin mucosidad
- Dolor en el pecho

##### **Los efectos secundarios más comunes de ULTRACICLIB cuando se usa con letrozol o fulvestrant incluyen:**

- Los recuentos bajos de glóbulos rojos y los recuentos bajos de plaquetas son comunes cuando se toma ULTRACICLIB. Llame a su médico de inmediato si desarrolla alguno de estos síntomas durante su tratamiento:
- Mareos
- Falta de aliento
- Debilidad
- Sangrado o formación de moretones
- Sangrado por la nariz
- Infecciones
- Cansancio
- Náuseas
- Llagas en la boca
- Anormalidades en los análisis de sangre del hígado
- Diarrea
- Debilidad del cabello o caída
- Vómitos
- Erupción
- Pérdida del apetito

ULTRACICLIB puede causar problemas de fertilidad en los hombres. Esto puede afectar la capacidad de tener un hijo. Hable con su médico sobre las opciones de planificación familiar antes de utilizar ULTRACICLIB si esto le preocupa. Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ULTRACICLIB.

#### PRESENTACIONES

ULTRACICLIB 75 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.  
ULTRACICLIB 100 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.  
ULTRACICLIB 125 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

#### CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

##### No utilizar después de la fecha de vencimiento

Información general sobre la administración segura y efectiva de ULTRACICLIB.

En ocasiones los medicamentos son recetados para otros fines que los indicados en el etiquetado para el paciente. No consuma ULTRACICLIB para una afección para la cual no fue recetado. No entregue ULTRACICLIB a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede causar daño.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

#### MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré – M.N: 17.309

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en el  
Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.aspx> llamar a ANMAT  
responde0800-333-1234"



DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111



GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546



LIMERE  
CUIL 2.

Rodolfo  
32

## PROYECTO DE PROSPECTO

### ULTRACICLIB

Palbociclib 75, 100 y 125 mg  
Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede rep...

#### COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

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

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: L01XE33.

#### INDICACIONES

**ULTRACICLIB** está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmer... humano

- en combinación con un inhibidor de la aromatasas;
  - en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa s
- En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Mecanismo de Acción

Palbociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 Y 6. La ciclina D<sup>r</sup> 6 son

##### Propiedades farmacodinámicas

A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib reduce la proliferación celular mediante el blo... de los

progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Los ensayos con palbociclib... los

líneas celulares de cáncer de mama caracterizadas molecularmente, revelaron una alta activi... los

cánceres de mama luminales, en particular los cánceres de mama positivos para ER. En líne... edades

estudiadas, la pérdida del retinoblastoma (Rb), se asoció con una pérdida de actividad de pal... on

proporcionan los datos clínicos disponibles en la sección de eficacia clínica y seguridad (ver s... r a la

Farmacodinámicas). Los análisis del mecanismo de acción revelaron que la combinación de... delo de

antiestrógenos aumentó la reactivación del Rb mediante la inhibición de la fosforilación de Rb... tumor

reducción de la vía de señalizados de E2F y la interrupción del crecimiento. Los estudios *in vi*...

xenoinjerto de cáncer de mama positivo para ER derivado de un paciente (HBCx-34) mostrar... tumor

combinación de palbociclib y letrozol aumenta la inhibición de la fosforilación de Rb, la vía de... tumor

descendente y el crecimiento del tumor dependiente de la dosis. Hay estudios en marcha en... tumor

fresco, para investigar la importancia de la expresión de Rb en la actividad de palbociclib.

##### Electrofisiología Cardíaca

El efecto de palbociclib sobre la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) se evaluó mediante electrocardiograma (ECG) seriado que evalúa el cambio a partir de los datos basales y fueron correspondientes en 77 pacientes con cáncer de mama avanzado. El palbociclib no prolongó ningún grado clínicamente relevante, a la dosis recomendada de 125 mg al día (esquema 3/1).

### Eficacia clínica y seguridad

**Estudio fase 3 aleatorizado PALOMA-2: ULTRACICLIB en combinación con letrozol** La eficacia de la combinación con letrozol frente a letrozol con placebo se evaluó en un estudio internacional, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para ER, negativo para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección o con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para 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 vocalización de la enfermedad (no visceral) frente a visceral), el intervalo de tiempo libre de enfermedad desde el final del tratamiento (neo) hasta la recurrencia de la enfermedad (metastásica *de novo* frente a < 12 meses frente a > 12 meses) y el uso de tratamiento (neo) adyuvante previo contra el cáncer (hormonoterapia previa frente a ninguna terapia 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, pericárdico, peritoneal), linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron reclutadas en el 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 por parte de la paciente o de su representante legal, o cualquier otro motivo 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 edad media de las pacientes incluidas en este estudio fue de 62 años (intervalo de 28 a 89 años); el 56,3% de las pacientes había recibido quimioterapia y el 56,3% había recibido tratamiento antihormonal (neo) adyuvante antes del diagnóstico de cáncer de mama avanzado, mientras que el 37,2% de las pacientes no había recibido tratamiento sistémico (neo) adyuvante previo. La mayoría de las pacientes (97,4%) tenía enfermedad metastásica al inicio del estudio, el 23,6% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea y el 49,2% de las pacientes tenía enfermedad visceral.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), v1.1. Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico (TBC), seguridad y el estado de salud (QoL).

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

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

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio PALOMA-2 (población con intención de tratar)

	Fecha de corte de 26 de mayo de 2016	
	ULTRACICLIB con letrozol (N=444)	Placebo con letrozol (N=222)
Supervivencia libre de progresión		
Evaluación del investigador, número de eventos (%)	194(43,7%)	100(45,1%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,576 (0,46; 0,72), p<0,000001	
Revisión radiográfica independiente, número de eventos (%)	152 (34,2%)	77 (34,7%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	30,5 (27,4; NE)	17,1 (15,6; 18,6)

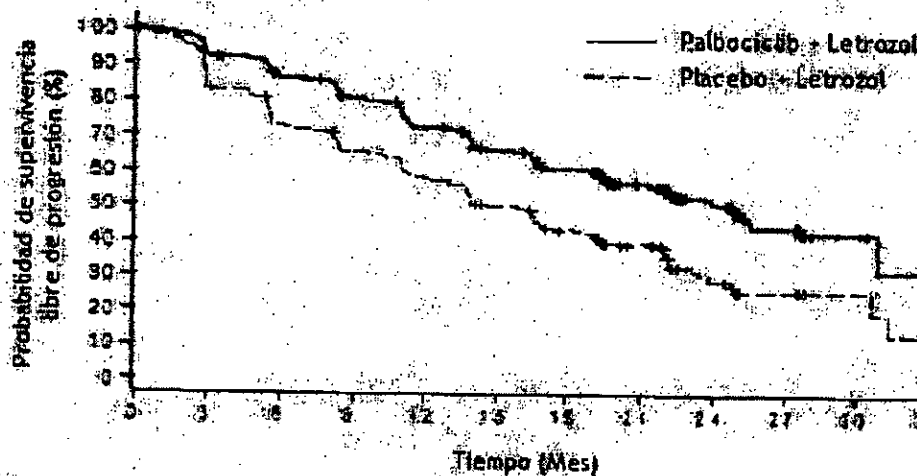


Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,653 (0,505; 0,84)	0,02
Variables secundarias de eficacia (evaluación del investigador)		
TRO [% (IC del 95%)]	46,4 (41,7; 51,2)	0,009; 45,0)
TRO (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	60,7 (55,2; 65,9)	0,000; 56,9)
TBC [% (IC del 95%)]	85,8 (82,2; 88,9)	0,000; 77,0)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; TBC = tasa de beneficio clínico

Los resultados de los criterios de valoración secundarios se basan en las respuestas confirmadas según RECIST 1.

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



Número de paciente en riesgo

PAL+LET	444	395	360	328	295	263	238	154	69	29	10	2
PBC+LET	222	171	148	131	116	98	81	54	22	12	4	2

PAL = palbociclib; LET = letrozol; PBC = placebo

Se realizó una serie de análisis de la SLP en subgrupos preespecificados según los factores y las características basales para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales. No fue evidente en el caso de las pacientes con metástasis viscerales (HR del 0,67 [IC del 95%: 0,50; 0,90], mSLP supervivencia libre de progresión [mSLP] 19,2 meses frente a 12,9 meses) o sin metástasis viscerales (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,34; 0,67], mSLP No estimable [NE] frente a 16,8 meses) y en las pacientes con enfermedad ósea (HR del 0,36 [IC del 95%: 0,22; 0,59], mSLP NE frente a 11,2 meses) (HR del 0,51; 0,84], mSLP 22,2 meses frente a 14,5 meses). De la misma manera, se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con letrozol, en 512 pacientes con resultado positivo en la expresión de la proteína del Rb por inmunohistoquímica (IHQ) (HR del 0,42 [IC del 95%: 0,42; 0,68], mSLP 24,2 meses frente a 13,7 meses). La reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, no fue estadísticamente significativa, en las pacientes cuyos tumores mostraron un resultado negativo para la expresión de la proteína del Rb por IHQ (HR del 95%: 0,31; 1,48], mSLP NE frente a 18,5 meses).

Medidas adicionales de eficacia (TRO y TTR) evaluadas en los subgrupos de pacientes con enfermedad visceral, se muestran en la tabla 2.

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

	Enfermedad visceral	Enfermedad no visceral
	ULTRACICLIB Placebo con letrozol con letrozol (N=214) (N=110)	ULTRACICLIB con letrozol (N=230) (N=110)

TRO [% (IC del 95%)]	58,9 (52,0; 65,5)	45,5 (35,9; 55,2)	34,8' (28,6; 41,3)
TTR, Mediana [meses (rango)]	5,4 (2,0; 19,5)	4,1 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1;27,8)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva basada en l... s  
confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1; TTR = tiempo hasta la primera respuesta

**Estudio fase 3 aleatorizado PALOMA-3: ULTRACICLIB en combinación con fulvestrant**

La eficacia de palbociclib en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant con placebo se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para HR, negativo para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección 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 los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante, o durante o en el mes siguiente a la finalización de la hormonoterapia adyuvante, fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 a recibir palbociclib con fulvestrant o al brazo de placebo con fulvestrant, y estratificadas según la presencia de enfermedad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (premenopáusicas 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 alto riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con neumonía controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior) no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta que se produjo una progresión objetiva de la enfermedad, empeoramiento sintomático, inaceptable, muerte o revocación del consentimiento, lo que 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. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (intervalo de 29 a 88 años). En el brazo de placebo con fulvestrant 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 de las pacientes tenía una capacidad funcional ECOG de 0, el 60 % tenía metástasis viscerales, y el 60 % había recibido tratamiento hormonal previo para su diagnóstico primario.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. El apoyo de la SLP se basaron en revisión radiológica central independiente. Las variables secundarias incluyeron OR, TBC, SG, seguridad y tiempo hasta el deterioro (TTD) en la variable dolor.

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

En la tabla 3 se presenta una actualización más completa de los datos de eficacia, s

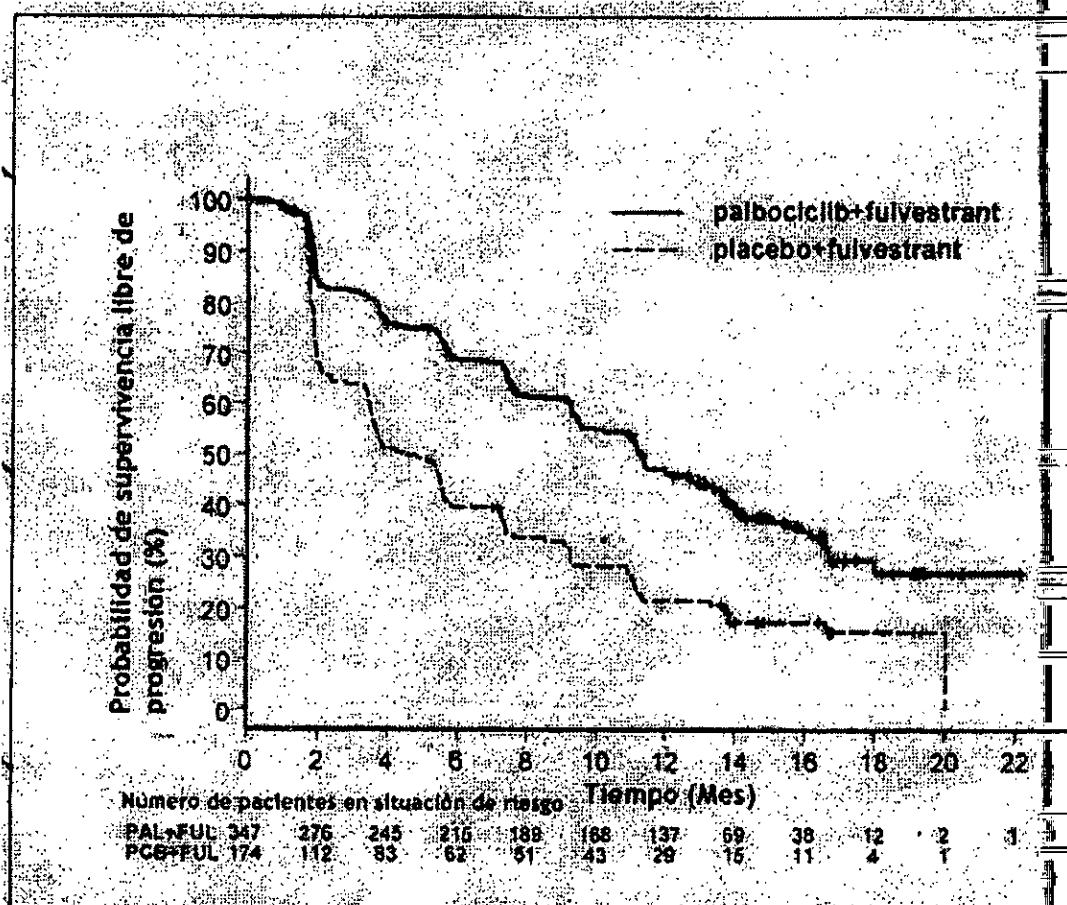
Tabla 3. Resultados de eficacia - Estudio PALOMA-3 (evaluación del investigador, población que se trata)

	Análisis actualizado (Fecha de corte de 23 de octubre)	
	ULTRACICLIB con fulvestrant (N =347)	Placebo con fulvestrant (N =174)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [meses (IC del 95 %)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,8; 5,4)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,001	

Variables secundarias de eficacia*	
TRO [(IC del 95%)]	26,2 (21,7; 31,2)   13,8 (8,3; 19,3)
TRO (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	33,7 (28,1; 39,7)   17,4 (11,8; 23,0)
* > TBC [55. (IC del 95%)]	68,0(62,8;72,9)   39,7 (34,5; 44,9)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; TRO = tasa de reevaluación; TBC = tasa de beneficio clínico; SLP = supervivencia libre de progresión. Los resultados de los criterios de valoración secundarios se basan en las respuestas confirmadas según RECIST 1.1.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador) - Estudio PALOMA-3



PAL = palbociclib; LET = letrozol; PCB = placebo

Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo con fulvestrant en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación características básicas. Esto fue evidente en el caso de las mujeres pre/perimenopáusicas (HR del 0,28 [IC del 95%: 0,28; 0,75]) y mujeres posmenopáusicas (HR del 0,52 [IC del 95%: 0,40; 0,66]) y en las enfermedades metastásicas visceral (HR del 0,50 [IC del 95%: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de la enfermedad metastásica, tanto con 0 (HR del 0,59 [IC del 95%: 0,37; 0,93]), con 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 0,46 [IC del 95%: 0,28; 0,76]). Medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con enfermedad metastásica visceral, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral | Estudio PALOMA-3

	Enfermedad visceral	Enfermedad no visceral

	ULTRACICLIB con fulvestrant (N=206)	Placebo con fulvestrant (N=105)	ULTRACICLIB con fulvestrant (N=141)	Placebo con fulvestrant (N=69)
TRO [% (IC del 95%)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	15,7 (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 (4; 3,7)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; TRO = Tasa de respuesta objetiva basada en respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1; TTR = tiempo hasta la primera aparición 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 de síntomas de cáncer de mama (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo de palbociclib con fulvestrant 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 de la primera aparición de  $\geq 10$  puntos de incremento en la puntuación de los síntomas de dolor relacionado con el tumor 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 (mediana de 8,0 meses frente a 2,8 meses; HR de 0,64 [IC del 95% 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

### Propiedades farmacocinéticas

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

#### Absorción

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

#### Efecto de los alimentos

En aproximadamente el 13% de la población en condiciones de ayuno, la absorción y la exposición a palbociclib fueron muy bajas. La ingesta de alimentos aumentó la exposición a palbociclib en este pequeño subgrupo de la población, pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población en un grado clínicamente relevante. En comparación con palbociclib administrado en condiciones de ayuno durante la administración, la  $C_{max}$  de palbociclib aumentaron con la ingesta de comida 1 hora antes y 2 horas después de la administración de palbociclib en un 21% y un 38% cuando se administró con alimentos ricos en grasas, en un 13% cuando se administró con alimentos bajos en grasa, y en un 13% y un 24% cuando se administró con alimentos moderados en grasas. Además, la ingesta de alimentos redujo significativamente la variabilidad intraindividual de la exposición a palbociclib. Sobre la base de estos resultados, palbociclib se debe administrar con alimentos (ver sección Posología y forma de administración).

#### Distribución

La unión de palbociclib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue aproximadamente del 90% e independiente de la concentración. La media de la fracción libre (FL) de palbociclib en el plasma humano aumentó progresivamente con el empeoramiento de la función hepática. No hubo una progresión de la FL de palbociclib en el plasma humano *in vivo* con el empeoramiento de la función hepática. La captación de palbociclib por los hepatocitos humanos se produjo fundamentalmente por difusión pasiva. Palbociclib no es sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

#### Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que palbociclib sufre un extenso metabolismo hepático. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 125 mg de [ $^{14}C$ ] palbociclib, las principales vías metabólicas primarias de palbociclib incluyeron la oxidación y la sulfonación. La acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. Palbociclib fue la principal fracción de fármaco circulante en el plasma. La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, representando el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones 5' de las enzimas hepáticas, y enzimas sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT1A2 son principalmente involucradas en el metabolismo de palbociclib.

#### Eliminación

La media geométrica aparente de la eliminación (CL/F) oral de palbociclib fue de 63 l/h y la de eliminación plasmática fue de 28,8 horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. quienes se les administró una única dosis por vía oral de [<sup>14</sup>C] palbociclib, se recuperó una dosis radiactiva total administrada en un plazo de 15 días; la principal vía de excreción fue en las heces (74% de la dosis), mientras que el 17% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción de palbociclib 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, 2D6, y no es un inhibidor de CYP1A2, 2B6, 2C8 o 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir la actividad de los transportadores 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 (BSL) a concentraciones clínicamente relevantes.

### **Poblaciones especiales**

#### Edad, sexo y peso corporal

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

#### Población pediátrica

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

#### Insuficiencia hepática

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática indican que la exposición a palbociclib libre ( $ABC_{inf}$  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 en un 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 113 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) y aspartato aminotransferasa (ASI) > ULN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 x ULN y cualquier valor de la función hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de / palbociclib.

#### Insuficiencia renal

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal indican que la exposición a palbociclib total ( $ABC_{inf}$ ) aumentó un 39%, 42% y 51% con insuficiencia renal leve ( $CrCl < 90$  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  $ABC_{inf}$  y  $C_{max}$  fueron un 30% y 35% más elevados, respectivamente, en los sujetos japoneses que en los sujetos 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 dosis en sujetos asiáticos y no asiáticos, no se considera necesario un ajuste de dosis en base a la raza asiática.

### **ABC**

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

En estudios en ratas y perros de hasta 39 semanas de duración, los hallazgos principales sobre la relevancia potencial para humanos, incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductores masculinos. En estudios >15 semanas de duración en ratas los efectos sobre el metabolismo relacionaron con los hallazgos en el páncreas y los efectos secundarios en los ojos, dientes y se observaron cambios óseos solo en ratas después de 27 semanas de administración. En estudios en ratas y perros sistémicas se observaron generalmente con exposiciones clínicamente relevantes basadas en la dosis administrada.

se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc, disminución del ritmo cardíaco, aumento del intervalo RR y la tensión arterial sistólica) en perros monitorizados por telemetría a >4 veces la dosis clínica en humanos basada en la C<sub>max</sub>. No fue posible establecer la reversibilidad de los efectos sobre la homeostasis de la glucosa, páncreas, ojo, riñón y hueso tras 12 semanas sin tratamiento, aunque se observó una recuperación parcial y completa de los efectos hematolinfopoyéticos y sobre el aparato reproductor masculino en ratas y el tejido adiposo.

#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con palbociclib.

#### Genotoxicidad

En un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames), palbociclib no fue mutagénico, y no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos. Palbociclib indujo micronúcleos a través de un mecanismo aneugénico en células de ovario humano *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho a dosis >100 mg/kg/día. La exposición de los animales a una dosis de 100 mg/kg/día produjo un efecto observado para la aneugenicidad, fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica basada en el ABC.

#### Alteración de la fertilidad

Palbociclib no afectó al apareamiento o la fertilidad en ratas hembra a ninguna de las dosis administradas hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). No se observaron efectos adversos en los tejidos reproductores femeninos en estudios toxicológicos repetidos 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 ABC, respectivamente). Se considera que palbociclib puede afectar la función reproductora y la fertilidad en varones. Los hallazgos relacionados con palbociclib en ratas macho, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal incluían una disminución del peso de los órganos, 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 subterapéuticas en comparación con la exposición clínica en humanos basada en el ABC, respectivamente. Se observó reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en ratas macho después de un período sin tratamiento de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de esto, no se observó recuperación de 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 ABC.

#### 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 variaciones esqueléticas (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 ABC), 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 ABC). La exposición real de los fetos a través de la placenta no se han examinado.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **Dosis recomendada y esquema**

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

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por día, administrado de forma continua a lo largo de un ciclo de 28 días. Consultar la información de prescripción de Letrozol. En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con palbociclib en combinación con letrozol debe combinarse siempre con un agonista de LHRH (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg intramuscular los días 1, 15, 29, luego una vez al mes. Consultar la información de prescripción de fulvestrant.

Las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la LHRH antes del inicio del tratamiento con la combinación de palbociclib y fulvestrant, de acuerdo con las prácticas clínicas vigentes. Se debe recomendar a las 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 debe tomarse el día siguiente.

debe tomar a la hora habitual.

### Modificación de la Dosis

Se recomienda modificar la dosis de ULTRACICLIB según la seguridad y tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción/el retraso y/o de la dosis temporalmente, o la interrupción permanente del tratamiento según los esquemas de reducción de la dosis que aparecen en las tablas 5, 6 y 7 (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de precaución ACCIONES ADVERSAS).

**Tabla 5. Modificación de la dosis recomendada para ULTRACICLIB debido a reacción**

Nivel de dosis	Dosis
Dosis inicial 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 ULTRACICLIB al inicio de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos y de acuerdo a las indicaciones clínicas. En pacientes que experimentan una neutropenia no superior a grado 1 o 2 en los primeros 2 ciclos 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 ULTRACICLIB se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1.500/mm^3$  un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/mm^3$ .

**Tabla 6. Administración y modificación de la dosis de ULTRACICLIB - Toxicidades hematológicas**

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis.
Grado 3 <sup>a</sup>	<p>Día 1 del ciclo: Suspender el tratamiento con ULTRACICLIB hasta la recuperación de la neutropenia de grado <math>&lt; 2</math> y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se alcance un grado <math>&lt; 2</math>, comenzar el nuevo ciclo con la misma dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: En caso de grado 3 el día 15, continuar con ULTRACICLIB hasta completar el ciclo y repetir el hemograma completo. En caso de grado 4 el día 22, ver la pauta de modificación de la dosis para el grado 4 a continuación.</p> <p>Considerar reducir la dosis en los casos de recuperación de la neutropenia de grado <math>&gt; 1</math> (semana) de la neutropenia de grado 3 o neutropenia de grado <math>&gt; 1</math> durante el día 1 de los ciclos posteriores.</p>
ANC <sup>b</sup> de Grado 3 ( $< 1.000$ a $500/mm^3$ ) + fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	<p>En cualquier momento Suspender el tratamiento con ULTRACICLIB hasta la recuperación de la neutropenia de grado <math>\leq 2</math>. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior a la dosis que provocó la infección.</p>

Grado 4 <sup>a</sup>	En cualquier momento / Suspender el tratamiento con U hasta la recuperación al grado ≤ 2. Reanudar el tratamiento con inmediatamente inferior.	B hasta la
----------------------	--	------------

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

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

<sup>a</sup> La tabla se aplica a todas las reacciones adversas hematológicas, excepto la linfopenia (a relación con acontecimientos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).

<sup>b</sup> ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1:500/mm<sup>3</sup>; Grado 2: ANC 1000 < 1.500/mm<sup>3</sup>; Grado 3: ANC Grado 4: ANC < 500/mm<sup>3</sup>.

Tabla 7. Administración y modificación de la dosis de ULTRACICLIB - Toxicidades no hema

Clasificación de CTCAE	Modificaciones de la
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste d
Toxicidad no hematológica de grado >3 (si persiste a pesar del tratamiento médico óptimo)	Suspender hasta que se resuel - Grado ≤ 1 - Grado ≤ 2 (si no es conside seguridad para el paciente) inferior siguiente.

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

#### Poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de dosis de ULTRACICLIB en pacientes > 65 años (ver sección Pr Farmacocinéticas).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis de ULTRACICLIB en pacientes con insuficiencia hepática (clases A y B de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la dosis recomendada de ULTRACICLIB es de 75 mg una vez al día en el esquema 3/1 (ver sección Precauciones especiales de uso y Propiedades Farmacocinéticas).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de dosis de ULTRACICLIB en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] > 15 ml/min). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave que requieren hemodiálisis para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis en esta población (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades Farmacocinéticas).

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

ULTRACICLIB se administra por vía oral. ULTRACICLIB se debe tomar con alimentos, preferentemente con una comida para asegurar una exposición uniforme a palbociclib (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). Palbociclib no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Las cápsulas de ULTRACICLIB se deben ingerir enteras (no se deben masticar, triturar o aburrir). No se debe tomar ninguna cápsula rota, agrietada o que no esté intacta.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. El uso de preparados que contengan hierba de San Juan (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

##### Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de ULTRACICLIB en combinación con un inhibidor de la aromataza 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 aromataza, 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 Propiedades Farmacodinámicas)

### 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 a las secciones Posología y forma de administración y REACCIONES ADVERSAS).

### Infecciones

ULTRACICLIB 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 4,5% y el 0,7% de los pacientes tratados con ULTRACICLIB en combinación, respectivamente (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes y administrarles un tratamiento médico apropiado (ver sección Posología y forma de administración). Los médicos deben advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier episodio de infección.

### Insuficiencia hepática

ULTRACICLIB se administrará con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave con una estrecha vigilancia de los signos de toxicidad (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades Farmacocinéticas).

### Insuficiencia renal

ULTRACICLIB se administrará con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave con una estrecha vigilancia de los signos de toxicidad (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades Farmacocinéticas).

### Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4

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

La administración concomitante de los inductores del CYP3A4 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 la administración 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 CYP3A4 (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

### Mujeres en edad fértil y sus parejas

Las mujeres en edad fértil o la pareja de mujeres en edad fértil, deben usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante la administración de ULTRACICLIB (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

### Lactosa

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

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Palbociclib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT1A1. Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A4.

### **Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de palbociclib**

#### Efectos de los inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib aumentó la exposición total ( $ABC_{inf}$ ) y la concentración máxima ( $C_{max}$ ) de palbociclib 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, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, telitromicina, voriconazol, así como el pomelo o el jugo de pomelo (ver secciones Posología y precauciones especiales de uso).

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  $ABC_{inf}$  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, enzalutamida, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan (ver secciones Contraindicaciones y precauciones especiales de uso).

La administración concomitante de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor del CYP3A y una única dosis de 125 mg de ULTRACICLIB disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de palbociclib aproximadamente en un 32 % y 11 % respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de ULTRACICLIB. No se requiere un ajuste de dosis con los inductores moderados del CYP3A (ver secciones Posología y precauciones especiales de uso).

#### Efecto de los agentes reductores de la acidez

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

En condiciones de ayuno, la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de ULTRACICLIB disminuyó el  $ABC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de palbociclib aproximadamente en un 62 % y 80 % respectivamente. Por lo tanto, ULTRACICLIB se debe administrar preferiblemente en una comida (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades Farmacocinéticas).

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

#### Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de palbociclib y midazolam aumentó los valores de  $ABC_{max}$  y  $C_{max}$  de midazolam en un 11 % 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 (alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolimus) cuando se administren de manera concomitante con ULTRACICLIB, ya que ULTRACICLIB 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 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 Farmacología y lactancia).

### Estudios *in vitro* con transportadores

Según los datos obtenidos *in vitro*, palbociclib podría inhibir el transporte mediado por la glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Por lo tanto, la administración de medicamentos que son sustratos de P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina) o BCRP (p. ej., rosuvastatina, sulfasalazina), puede aumentar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas. Según los datos obtenidos *in vitro*, palbociclib podría inhibir la captación del transportador de OCT1 y, por lo tanto, podría aumentar la exposición a los medicamentos que son sustratos (p. ej., metformina).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

#### Embarazo

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo menstrual (ratas hembra) o el apareamiento y la fertilidad (macho o hembra) en estudios de reproducción no clínicos. No obstante, no se han obtenido datos de 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, disminución en la secreción prostática) en estudios de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con palbociclib (ver sección Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad). Por lo tanto, los hombres deberían considerar la conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento con ULTRACICLIB.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de ULTRACICLIB se basa en datos agrupados de 872 pacientes tratados con palbociclib en combinación con hormonoterapia (N=527 en combinación con letrozol y N=345 con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado o con receptores negativos 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, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas de palbociclib más frecuentes (> 10 %) fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga e infecciones.

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 8 se enumeran las reacciones adversas de un conjunto de datos agrupados de 3 estudios clínicos aleatorizados. La mediana de tiempo del tratamiento con palbociclib obtenida de un conjunto de datos agrupados es de 2,7 meses.

En la tabla 9 se enumeran las alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorizados.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (≥ 1/100), infrecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (> 1/100.000 a < 1/10.000).

Tabla 8. Reacciones adversas basadas en datos agrupados de 3 estudios aleatorizados (N=...)

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

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

**Tabla 9. Alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados por estudio aleatorizados (N=872)**

Alteraciones analíticas	ULTRACICLIB con letrozol o fulvestrant			Grupos control*		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Leucocitos disminuidos	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Neutrófilos disminuidos	95,5	55,9	10,4	17,2	0,6	0,6
Anemia	78,6	4,8	N/A	40,5	N/A	N/A
Plaquetas disminuidas	62,6	1,6	0,6	12,7	0,0	0,0
AST aumentada	48,4	3,3	0,0	40,8	0,0	0,0
ALT aumentada	40,8	2,2	0,1	31,1	0,0	0,0

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; N = número de pacientes  
 Nota: los resultados de laboratorio se clasifican de acuerdo con los criterios comunes de terminología de acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU (CTCAE del NCI) según el grado de gravedad.

\* letrozol o fulvestrant

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En total, se notificó neutropenia de cualquier grado en 703 pacientes (80,6%) que recibieron ULTRACICLIB independientemente de la combinación, notificándose neutropenia de grado 3 en 482 pacientes (55,7%) y neutropenia de grado 4 en 88 pacientes (10,1 %) (ver tabla 4)

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (ver tabla 4) 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 ULTRACICLIB en combinación con fulvestrant y en el 2,1 % de los pacientes que recibieron ULTRACICLIB en combinación con letrozol. Se ha notificado neutropenia febril en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron ULTRACICLIB en todo el programa clínico global.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Se invita a los profesionales de la salud a mantener una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con las regulaciones.

#### SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto para ULTRACICLIB. El tratamiento de la sobredosis de ULTRACICLIB consistirá en medidas generales de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el servicio de Toxicología:

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

#### PRESENTACIONES

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

**ULTRACICLIB 100 mg** se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.  
**ULTRACICLIB 125 mg** se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré - M.N: 17.309

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la carpeta de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT respondo de la -1234"

  
anmat

DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111

  
anmat

GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546

  
anmat

LIMER  
CUIL 20347137546

Rodolfo  
2

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**ULTRACICLIB**

**Palbociclib 75 mg  
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Vía de administración:** Oral.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

**ULTRACICLIB 75 mg** se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré – M.N: 17.309

Razón Social:ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: www.uplweb.com

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"



anmat

DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111



anmat

GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546



anmat

LIMERE  
CUIL 20347137546

odolfo  
2

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**ULTRACICLIB**

**Palbociclib 100 mg  
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Vía de administración:** Oral.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

**ULTRACICLIB 100 mg** se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré – M.N: 17.309

Razón Social:ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en el  
Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT  
responde 0800-333-1234"



DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111



GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546



LIMONES  
CUIL 20347137546

odolfo



**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**ULTRACICLIB**

**Palbociclib 125 mg  
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Vía de administración:** Oral.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

**ULTRACICLIB** 125 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré – M.N: 17.309

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT al número de respuesta 0800-333-1234"

  
anmat

DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111

  
anmat

GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546

  
anmat

LIMERE  
CUIL 20347137546

Rodolfo  
2

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**ULTRACICLIB**

**Palbociclib 75 mg  
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:  
Palbociclib 75 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, almidón coloidal, estearato de magnesio.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

**ULTRACICLIB 75 mg** se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré – M.N: 17.309

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT y responde 0800-333-1234"

  
anmat

DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111

  
anmat

GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546

  
anmat

LIMERE Rodolfo  
CUIL 20347137546

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**ULTRACICLIB**

**Palbociclib 100 mg  
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:  
Palbociclib 100 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dextrina coloidal, estearato de magnesio.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

**ULTRACICLIB** 100 mg se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré – M.N: 17.309

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT al número de respuesta 0800-333-1234"

  
anmat

DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111

  
anmat

GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546

  
anmat

LIMERE  
CUIL 20347137546

Rodolfo  
2

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO**

**ULTRACICLIB**

**Palbociclib 125 mg  
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:  
Palbociclib 125 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, coloidal, estearato de magnesio.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura no superior a 30° C.

**ULTRACICLIB 125 mg** se presenta en envases que contienen 21 cápsulas.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°.....

Directora Técnica: Farm. Lilian Mabel Duré – M.N: 17.309

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Fecha de última revisión: ...

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en el Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a [0800-333-1234](tel:0800-333-1234)"

  
anmat

DURE Lilian Mabel  
CUIL 27929849111

  
anmat

GIUDICI Juan Agustín  
CUIL 20347137546

  
anmat

LIME  
CUIL

Rodolfo  
32



Secretaría de Gobierno de Salud



Ministerio de Presidencia

Desarrollo Social y Trabajo de la Nación

Julio de 2020

**DISPOSICIÓN N° 5527**

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

**CERTIFICADO N° 59261**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000177-18-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

PALBOCICLIB 75 mg - CAPSULA DURA

PALBOCICLIB 100 mg - CAPSULA DURA

PALBOCICLIB 125 mg - CAPSULA DURA

Troqueles

66214

66215

66216



SIERRA CUIL 20

Daniel 5

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Ce  
Av. de Mayo  
(C1084AAD),



Buenos Aires, 28 DE JULIO

DISPOSICIÓN N° 5527

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59261**

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

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

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7455

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ULTRACICLIB

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica:

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Av. ...  
(C108...)



porcentual

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

PALBOCICLIB 75 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 111,55 mg GRANULADO  
LACTOSA MONOHIDRATO 55,775 mg GRANULADO  
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 16,2 mg GRANULADO  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 6,075 mg GRANULADO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,4 mg GRANULADO  
DIOXIDO DE TITANIO 1,96 mg CÁPSULA  
GELATINA 96,04 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: SE PRESENTA EN ENVASES QUE  
CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: SE PRESENTA EN ENVASES QUE  
CÁPSULAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corre

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

(C1



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica: Inhibidor de las quinasas dependientes de  PK, por sus siglas en inglés) 4 y 6

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ULTRACICLIB está indicado para el tratamiento de  de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor h  (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico  (HER2): - en combinación con un inhibidor de la aromatasa; - en combina  ulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa En mujer  perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un a  de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Locali
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLAN BUENOS AIRES

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localid
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLAN BUENOS AIRES

##### c)Acondicionamiento secundario:

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

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**S**  
 Av.   
 (C108





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	Provincia
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA	BUENOS AIRES

Nombre comercial: ULTRACICLIB

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica porcentual

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

PALBOCICLIB 100 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 148,734 mg GRANULADO  
 LACTOSA MONOHIDRATO 74,366 mg GRANULADO  
 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 21,6 mg GRANULADO  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 8,1 mg GRANULADO  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 7,2 mg GRANULADO  
 DIOXIDO DE TITANIO 1,96 mg CÁPSULA  
 GELATINA 96,04 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: SE PRESENTA EN ENVASES QUE CONTIENEN 21 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: SE PRESENTA EN ENVASES QUE CONTIENEN 21 CÁPSULAS

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Av. ...  
(C10...



Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corre

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica: Inhibidor de las quinasas dependientes de citosol (K, por sus siglas en inglés) 4 y 6.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ULTRACICLIB está indicado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (ER) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2): - en combinación con un inhibidor de la aromatasa; - en combinación con olaparib o olaparib plus olaparant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa En mujeres premenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un antiandrogénico o la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad

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

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

Av. ...  
 (C108...



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLA BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	---------	------------	---------------------	---------------------

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Local	
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLA BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Local	
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLA BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ULTRACICLIB

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 125 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica, porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**  
PALBOCICLIB 125 mg

**Excipiente (s)**

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

Av.  
(C108

CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 185,917 mg GRANULADO  
LACTOSA MONOHIDRATO 92,958 mg GRANULADO  
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 27 mg GRANULADO  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 10,125 mg GRANULADO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg GRANULADO  
DIOXIDO DE TITANIO 1,96 mg CÁPSULA  
GELATINA 96,04 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: SE PRESENTA EN ENVASES QUE  
CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: SE PRESENTA EN ENVASES  
CÁPSULAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corr

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica: Inhibidor de las quinasas dependientes de  
sus siglas en inglés) 4 y 6.

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA



Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ULTRACICLIB está indicado para el tratamiento de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor h (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2): - en combinación con un inhibidor de la aromatasas; - en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa En mujeres perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLAN BUENOS AIRES

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLAN BUENOS AIRES

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLAN BUENOS AIRES

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

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sc**  
 Av. d  
 (C1084



El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir del mismo del

Expediente Nº: 1-0047-2000-000177-18-1



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

A  
C