



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº

2223

BUENOS AIRES, 19 ABR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022463-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada IXEMPRA / IXABEPILONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg - 45 mg, aprobada por Certificado Nº 54.280.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Handwritten marks: a stylized signature and a large number 5.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **2223**

Que a fojas 300 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada IXEMPRA / IXABEPILONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg – 45 mg, aprobada por Certificado N° 54.280 y Disposición N° 0274/08, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 293 a 298, para los rótulos y de fojas 187 a 291, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0274/08 los rótulos autorizados por las fojas 293 a 294 y los prospectos autorizados por las fojas 187 a 221 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

2223

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.280 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022463-11-0

DISPOSICION N°

2223

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2.2.23**.. a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.280 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IXEMPRA / IXABEPILONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg - 45 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0274/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022754-07-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 6169/10.-	Rótulos de fs. 293 a 298, corresponde desglosar de fs. 293 a 294. Prospectos de fs. 187 a 291, corresponde desglosar de fs. 187 a 221.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.280 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **19 ABR 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-022463-11-0

DISPOSICIÓN Nº

2223

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO ²²²³



IXEMPRA®

(ixabepilona)

Polvo para solución inyectable, sólo para infusión intravenosa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EN ALTERACIÓN HEPÁTICA

IXEMPRA en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST (aspartato aminotransferasa) o ALT (alanino aminotransferasa) >2,5 x LSN o bilirrubina >1 x LSN debido al riesgo aumentado de muerte relacionada con toxicidad y neutropenia [ver *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Nota: Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada vial inyectable de IXEMPRA (ixabepilona) contiene 15 mg de ixabepilona. Cada vial de DILUYENTE para IXEMPRA (8 mL de volumen disponible) contiene aceite de ricino polioxetilado (52,8% p/v) y alcohol deshidratado, USP (39,8% p/v).

Cada vial inyectable de IXEMPRA (ixabepilona) contiene 45 mg de ixabepilona. Cada vial de DILUYENTE para IXEMPRA (23,5 mL de volumen disponible) contiene aceite de ricino polioxetilado (52,8% p/v) y alcohol deshidratado, USP (39,8% p/v).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



1 INDICACIONES Y USO

IXEMPRA está indicado, en combinación con capecitabina, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado resistente al tratamiento con una antraciclina y un taxano, o para pacientes cuyo cáncer sea resistente a taxanos y se encuentre contraindicada la terapia con antraciclina. La resistencia a antraciclina se define como la evolución de la enfermedad mientras se encuentra en terapia o dentro de los 6 meses del período adyuvante o de los 3 meses del período metastásico. La resistencia al taxano se define como la evolución de la enfermedad mientras se encuentra en terapia o dentro de los 12 meses del período adyuvante o de los 4 meses del período metastásico.

IXEMPRA está indicado como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en pacientes cuyos tumores sean resistentes o refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general sobre dosificación

La dosis recomendada de IXEMPRA es 40 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas. La dosis para pacientes con área de superficie corporal (ASC) mayor que 2,2 m² debe calcularse en base a 2,2 m².

2.2 Modificación de la dosis

Ajustes de dosis durante el tratamiento

Los pacientes deben ser evaluados durante el tratamiento con observaciones clínicas y pruebas de laboratorio periódicas que incluyan recuentos completos de células sanguíneas. De aparecer toxicidad, el tratamiento debe ser retrasado para permitir la recuperación. Las pautas de ajuste de dosis en monoterapia y terapia combinada se muestran en la Tabla 1. Si la toxicidad se repite se debe hacer una reducción adicional de la dosis del 20%.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Apoderada


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



Tabla 1: Pautas de ajustes de dosis^a

IXEMPRA (monoterapia o terapia combinada)	IXEMPRA Modificación de dosis
No hematológicas:	
Neuropatía de grado 2 (moderada) que dure ≥ 7 días	Reducir la dosis en un 20%
Neuropatía de grado 3 (grave) que dure < 7 días	Reducir la dosis en un 20%
Neuropatía de grado 3 (grave) que dure ≥ 7 días o neuropatía que produce incapacidad	Interrumpir el tratamiento
Cualquier toxicidad de grado 3 (grave) distinta de la neuropatía	Reducir la dosis en un 20%
Artralgia/mialgia o fatiga de grado 3 transitoria	No cambiar la dosis de IXEMPRA
Síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) de grado 3	Interrumpir el tratamiento
Cualquier toxicidad de grado 4 (que produce discapacidad)	Interrumpir el tratamiento
Hematológicas:	
Neutrófilos < 500 células/mm ³ por ≥ 7 días	Reducir la dosis en un 20%
Neutropenia febril	Reducir la dosis en un 20%
Plaquetas < 25.000 /mm ³ o plaquetas < 50.000 /mm ³ con hemorragias	Reducir la dosis en un 20%
Capecitabina (utilizada en combinación con IXEMPRA)	Capecitabina Modificación de dosis
No hematológicas:	Seguir prospecto/inserto de Capecitabina
Hematológicas:	
Plaquetas < 25.000 /mm ³ o < 50.000 /mm ³ con hemorragias	Suspender la administración en caso de diarrea o estomatitis simultáneas hasta que el recuento de plaquetas sea > 50.000 / mm ³ y luego continuar con la misma dosis.
Neutrófilos < 500 células/mm ³ por ≥ 7 días o neutropenia febril	Suspender la administración en caso de diarrea o estomatitis simultáneas hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.000 células / mm ³ y luego continuar con la misma dosis.

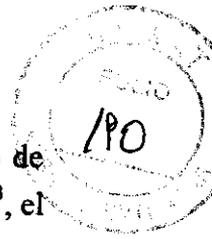
^a La toxicidad se ha graduado de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE v3.0) del Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute, NCI).

Criterios de re-tratamiento: Los ajustes de dosis al inicio de un ciclo se deben basar en la toxicidad no hematológica o en recuentos sanguíneos del ciclo precedente siguiendo las

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

22 2/3



pautas establecidas en la Tabla 1. Los pacientes no deben comenzar un nuevo ciclo de tratamiento a menos que el recuento de neutrófilos sea de al menos 1.500 células/mm³, el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm³ y la toxicidad no hematológica esté resuelta o haya mejorado hasta un grado 1 (leve).

Ajustes de dosis en poblaciones especiales - Alteración hepática

Terapia combinada:

IXEMPRA en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT >2,5 x LSN o bilirrubina >1 x LSN. Los pacientes que reciben tratamiento combinado y tienen AST y ALT ≤2,5 x LSN y bilirrubina ≤1 x LSN pueden recibir la dosis estándar de ixabepilona (40 mg/m²). [Ver *Recuadro de Advertencia, Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.3), Uso en Poblaciones Específicas (8.6).*]

Monoterapia:

La dosis de IXEMPRA administrada a pacientes con alteración hepática se debe establecer en función de las pautas establecidas en la Tabla 2. Los pacientes con alteración hepática moderada deben comenzar con 20 mg/m², la dosis en los ciclos subsiguientes se puede aumentar hasta 30 mg/m², pero no exceder este valor, si es tolerado. No se recomienda el uso en pacientes con AST o ALT >10 x LSN o bilirrubina >3 x LSN. Los datos disponibles sobre pacientes con AST o ALT >5 x LSN inicial son limitados. Se debe ser cauto en el tratamiento de estos pacientes. [Ver *Advertencias y Precauciones (5.3), Uso en Poblaciones Específicas (8.6).*]

Tabla 2: Ajustes de dosis de IXEMPRA como monoterapia en pacientes con alteración hepática

	Niveles de Transaminasa		Niveles de Bilirrubina ^a	IXEMPRA ^b (mg/m ²)
Leve	AST y ALT ≤2,5 x LSN	y	≤1 x LSN	40
	AST y ALT ≤10 x LSN	y	≤1,5 x LSN	32
Moderada	AST y ALT ≤10 x LSN	y	>1,5 x LSN - ≤3 x LSN	20 - 30

^a Excepto pacientes cuya bilirrubina total sea elevada debido a la enfermedad de Gilbert.

^b Las recomendaciones de dosis son para el primer ciclo de terapia; las disminuciones adicionales en los ciclos subsiguientes se deben basar en la tolerancia individual.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



Inhibidores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, amprenavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina o voriconazol). El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de IXEMPRA y su consumo debe evitarse. En base a los estudios farmacocinéticos, en caso que se deba coadministrar un inhibidor potente de CYP3A4, se debe prever y considerar una reducción de la dosis a 20 mg/m^2 para ajustar el área bajo la curva (ABC) de ixabepilona al rango observado sin inhibidores. Si se interrumpe el inhibidor fuerte, se debe permitir un período de reposo farmacológico de aproximadamente 1 semana antes de aumentar la dosis de IXEMPRA a la dosis indicada. [Ver *Interacciones Farmacológicas (7.1)*].

Inductores potentes del CYP3A4

Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (ej.: fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, dexametasona y fenobarbital). Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alternativo con ningún o con un mínimo potencial de inducción enzimática. Según la extrapolación de un estudio de interacción medicamentosa con rifampina, puede considerarse la siguiente orientación para las dosis en pacientes que requieren coadministración de un inductor potente del CYP3A4, en caso de que no haya otras alternativas posibles. Luego de que se ha mantenido a los pacientes con un inductor potente del CYP3A4, puede aumentarse gradualmente la dosis de IXEMPRA de 40 mg/m^2 a 60 mg/m^2 , según la tolerancia. Si se aumenta la dosis, debe administrarse IXEMPRA como infusión intravenosa durante 4 horas. Se espera que esta dosis de 60 mg/m^2 administrada por vía intravenosa durante 4 horas ajuste el ABC al rango observado sin inductores. No obstante, no existe información clínica respecto de este ajuste de dosis en pacientes que reciben inductores potentes del CYP3A4. Se debe controlar cuidadosamente a aquellos pacientes a quienes se les haya aumentado la dosis a más de 40 mg/m^2 ante la posible toxicidad asociada a IXEMPRA. Si se discontinúa el uso del inductor potente, debe volverse a administrar la dosis de IXEMPRA que se utilizaba antes de administrar el inductor potente del CYP3A4 [ver *Interacciones Farmacológicas (7.1)*].

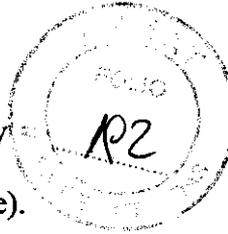
2.3 Medicación previa

Para minimizar la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad, todos los pacientes deben ser medicados previamente, aproximadamente 1 hora antes de la infusión de IXEMPRA con:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

2223



- Un antagonista H₁ (p. ej. difenidramina 50 mg por vía oral o un equivalente) y
- Un antagonista H₂ (p. ej. ranitidina 150 - 300 mg por vía oral o un equivalente).

Los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad a IXEMPRA requieren medicación previa con corticoesteroides (p. ej. dexametasona 20 mg por vía intravenosa, 30 minutos antes de la infusión o por vía oral, 60 minutos antes de la infusión) además del tratamiento previo con antagonistas H₁ y H₂.

2.4 Instrucciones para la preparación y administración IV

IXEMPRA *Kit* contiene dos viales, uno con la etiqueta de IXEMPRA (ixabepilona) para inyección que contiene el polvo de ixabepilona y otro con el DILUYENTE para IXEMPRA. Sólo debe usarse el DILUYENTE administrado para reconstituir IXEMPRA (ixabepilona) para inyección. IXEMPRA *Kit* debe ser almacenado en un refrigerador a 2 °C – 8 °C en su envase original para protegerlo de la luz. Antes de la reconstitución de IXEMPRA para inyección, el *Kit* se debe retirar del refrigerador y dejar reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Al retirar los viales del refrigerador por primera vez es posible observar un precipitado blanco en el vial del DILUYENTE. Este precipitado se disolverá para formar una solución transparente una vez que el DILUYENTE se caliente a temperatura ambiente. En caso de que ocurran pérdidas en el retiro, el vial con la etiqueta de 15 mg IXEMPRA para inyección contiene 16 mg de ixabepilona y el vial con la etiqueta de 45 mg IXEMPRA para inyección contiene 47 mg de ixabepilona. El IXEMPRA *Kit* de 15 mg es suministrado con un vial de 8 mL de DILUYENTE y el IXEMPRA *Kit* de 45 mg es suministrado con un vial de 23,5 mL de DILUYENTE. Luego de reconstituirlo con el DILUYENTE, la concentración de ixabepilona es de 2 mg/mL.

Consulte Precauciones de preparación y manipulación [ver Posología/Dosis y Administración (2.5)] antes de la preparación.

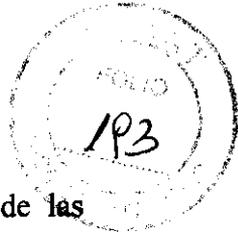
A. Para reconstituir:

1. Con una jeringa apropiada, retire de forma aséptica el DILUYENTE e inyéctelo lentamente en el vial de IXEMPRA para inyección. IXEMPRA de 15 mg se reconstituye con 8 mL de DILUYENTE e IXEMPRA de 45 mg se reconstituye con 23,5 mL de DILUYENTE.
2. Gire e invierta suavemente el vial hasta que el polvo en IXEMPRA esté completamente disuelto.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

22231



B. Para diluir:

Antes de la administración, la solución reconstituida debe diluirse con una de las soluciones para infusión listadas abajo. La infusión de IXEMPRA debe prepararse en un envase libre de DEHP. Las siguientes soluciones para infusión, han calificado para usarse en la administración de IXEMPRA:

- Solución de Ringer Lactato
- Plasma-Lyte[®] A (pH 7,4)*
- Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% (pH ajustado con solución de bicarbonato de sodio)

Al usar 250 mL o 500 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% para preparar la infusión, el pH debe ser ajustado entre 6,0 y 9,0 agregando 2 mEq (es decir, 2 mL de una solución 8,4% p/v o 4 mL de una solución 4,2% p/v) de solución de bicarbonato de sodio, antes de agregar la solución de IXEMPRA reconstituida.

Para la preparación de la mayoría de las dosis de IXEMPRA, será adecuado emplear un envase de solución para infusión de 250 mL. Sin embargo, es necesario verificar la concentración final de la infusión de IXEMPRA de cada dosis basándose en el volumen de infusión a ser utilizado. La concentración final de la infusión de IXEMPRA debe estar en el rango de 0,2 mg/mL a 0,6 mg/mL.

Para calcular la concentración final de infusión de IXEMPRA use las siguientes fórmulas:

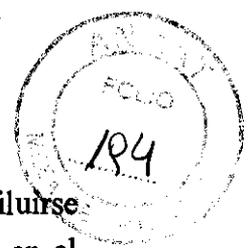
- Volumen total de la infusión = mL de solución reconstituida + mL de solución de infusión
- Concentración final de la infusión = dosis de IXEMPRA (mg)/volumen total de la infusión (mL)

- 1) Asépticamente, retire del vial el volumen apropiado de solución reconstituida que contiene 2 mg/mL de IXEMPRA.
- 2) Asépticamente, transfíralo a un envase intravenoso (IV) que contenga el volumen apropiado de solución de infusión para obtener la concentración final deseada de ixabepilona.
- 3) Mezcle bien el envase de infusión girando el envase IV manualmente.

La solución de la infusión debe ser administrada a través de un filtro en línea adecuado con una membrana microporosa de 0,2 a 1,2 micrones. **Deben usarse envases de infusión y equipos de administración libres de DEHP.** Cualquier solución remanente debe ser desechada de acuerdo con los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 7 of 35



Estabilidad

Luego de la reconstitución de IXEMPRA, la solución reconstituida debe diluirse nuevamente con la solución de infusión lo antes posible, pero puede conservarse en el vial (no la jeringa) durante un periodo máximo de 1 hora a temperatura ambiente y a luz ambiente. Una vez diluida con la solución de infusión la solución es estable durante un máximo de 6 horas a temperatura ambiente y luz ambiente. La administración de la solución para infusión de IXEMPRA se debe llevar a cabo dentro de este periodo de 6 horas.

Las soluciones para infusión previamente mencionadas son específicas debido a que su pH está en el rango de 6,0 a 9,0 el cual se requiere para mantener la estabilidad de IXEMPRA. Otras soluciones para infusión no deben ser utilizadas con IXEMPRA.

2.5 Precauciones de preparación y manipulación

Se deben cumplir los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de fármacos antineoplásicos [ver *Referencias (15)*]. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica se deben usar guantes impermeables al manejar viales que contengan IXEMPRA, sin importar el momento, que incluye el desempaque y la inspección, el traslado dentro de un sitio y la preparación y administración de la dosis.

3 FORMAS DE DOSIS Y CONCENTRACIONES

IXEMPRA, para inyección de 15 mg suministrado con DILUYENTE para IXEMPRA 8 mL.

IXEMPRA, para inyección de 45 mg suministrado con DILUYENTE para IXEMPRA 23,5 mL.

4 CONTRAINDICACIONES

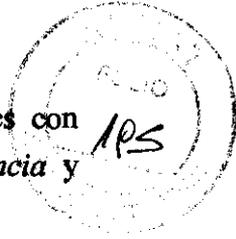
IXEMPRA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave (grados 3/4 según CTC) a agentes que contengan Cremophor EL† o sus derivados (p. ej. aceite de castor polioxetilado) [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

IXEMPRA está contraindicado en pacientes con un recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³ o un recuento de plaquetas <100.000 células/mm³ [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



IXEMPRA combinado con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT $>2,5$ x LSN o bilirrubina >1 x LSN [ver *Recuadro de Advertencia y Advertencias y Precauciones (5.3)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neuropatía periférica

La neuropatía periférica se desarrolló con frecuencia (ver Tabla 3). En los pacientes tratados con IXEMPRA se deben controlar los síntomas de neuropatía, como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestia o dolor neuropático. La neuropatía se manifestó precozmente durante el tratamiento; ~75% de la nueva aparición o el empeoramiento de neuropatía apareció durante los primeros 3 ciclos. Es posible que los pacientes que experimentan nuevos síntomas o empeoramiento requieran una reducción o retraso en la dosis de IXEMPRA [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*]. En estudios clínicos, la neuropatía periférica se controló con reducciones de la dosis, retrasos de las dosis y suspensión del tratamiento. La neuropatía fue la causa más frecuente de suspensión del tratamiento debido a la toxicidad del fármaco. En los estudios 046 y 081, el 80% y 87%, respectivamente, de los pacientes con neuropatía periférica que recibieron IXEMPRA mostraron mejoría o no empeoramiento de su neuropatía luego de la reducción de la dosis. En pacientes con neuropatía de grados 3/4 en los Estudios 046 y 081, el 76% y 79%, respectivamente, mostraron mejoría documentada hasta el estado inicial o grado 1, doce semanas después de la aparición.

Tabla 3: Neuropatía periférica relacionada con el tratamiento

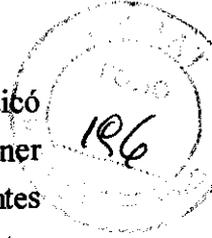
	IXEMPRA con capecitabina Estudio 046	IXEMPRA como monoterapia Estudio 081
Neuropatía periférica (todos los grados) ^{a,b}	67%	63%
Neuropatía periférica (grados 3/4) ^{a,b}	23%	14%
Suspensión debido a neuropatía	21%	6%
Mediana de cantidad de ciclos hasta la aparición de neuropatía de grados 3/4	4	4
Mediana de tiempo de una mejoría de la neuropatía de grados 3/4 hasta el estado inicial o grado 1	6,0 semanas	4,6 semanas

^a Neuropatía sensorial y motora combinada.

^b 24% y 27% de los pacientes de los estudios 046 y 081, respectivamente, tenían neuropatía preexistente (grado 1).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Médico
Page 9 of 35



Un análisis conjunto de 1540 pacientes con cáncer tratados con IXEMPRA indicó que los pacientes con diabetes mellitus o neuropatía periférica preexistente pueden tener un mayor riesgo de padecer neuropatía grave. La terapia previa con agentes quimioterapéuticos neurotóxicos no predijo el desarrollo de la neuropatía. Los pacientes con neuropatía moderada a grave (grado 2 o mayor) fueron excluidos de los estudios con IXEMPRA. Se debe ser cauto en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus o neuropatía periférica preexistente.

5.2 Mielosupresión

La mielosupresión es dependiente de la dosis y se manifiesta principalmente como neutropenia. En estudios clínicos, la neutropenia de grado 4 (<500 células/mm³) ocurrió en el 36% de los pacientes tratados con IXEMPRA en combinación con capecitabina y en el 23% de los pacientes tratados con IXEMPRA en monoterapia. La neutropenia febril y la infección con neutropenia se notificaron en el 5% y el 6% de los pacientes tratados con IXEMPRA en combinación con capecitabina, respectivamente, y en el 3% y el 5% de los pacientes tratados con IXEMPRA como monoterapia, respectivamente. Se produjo muerte relacionada con neutropenia en el 1,9% de 414 pacientes con función hepática normal o alteración hepática leve tratados con IXEMPRA en combinación con capecitabina. La tasa de muertes relacionadas con neutropenia fue mayor (29%, 5 de cada 17) en pacientes con AST o ALT $>2,5$ x LSN o bilirrubina $>1,5$ x LSN. [Ver *Recuadro de Advertencia, Contraindicaciones (4)*, y *Advertencias y Precauciones (5.3)*]. La muerte relacionada con neutropenia ocurrió en el 0,4% de 240 pacientes tratados con IXEMPRA como monoterapia. No se comunicaron muertes relacionadas con neutropenia en 24 pacientes con AST o ALT $>2,5$ x LSN o bilirrubina $>1,5$ x LSN tratados con IXEMPRA como monoterapia. IXEMPRA no debe ser administrado en pacientes con recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³. Para controlar la mielosupresión se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas periféricas frecuentes para todos los pacientes que reciben IXEMPRA. Se debe reducir la dosis en los pacientes que experimenten neutropenia grave o trombocitopenia [ver *Posología/ Dosis y Administración (2.2)*].

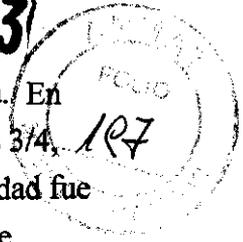
5.3 Alteración hepática

Los pacientes con AST o ALT $>2,5$ x LSN o bilirrubina $>1,5$ x LSN inicial experimentaron mayor toxicidad que los pacientes con AST o ALT $\leq 2,5$ x LSN o bilirrubina $\leq 1,5$ x LSN inicial cuando fueron tratados con IXEMPRA a 40 mg/m² en

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

22231



combinación con capecitabina o como monoterapia en estudios de cáncer de mama. En combinación con capecitabina, la frecuencia total de reacciones adversas de grados 3/4, neutropenia febril, reacciones adversas graves y muertes relacionadas con la toxicidad fue mayor [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]. Con monoterapia, la neutropenia de grado 4, neutropenia febril y reacciones adversas graves fueron más frecuentes. La seguridad y farmacocinética de IXEMPRA como monoterapia fueron evaluadas en un estudio de escalada de dosis en 56 pacientes con diferentes grados de alteración hepática. La exposición aumentó en pacientes con AST o bilirrubina elevadas [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*].

IXEMPRA en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT $>2,5$ x LSN o bilirrubina >1 x LSN debido al mayor riesgo de toxicidad y muerte relacionada con neutropenia [ver *Recuadro de Advertencia, Contraindicaciones (4)*, y *Advertencias y Precauciones (5.2)*]. Los pacientes tratados con IXEMPRA como monoterapia deben recibir una dosis reducida dependiendo del grado de alteración hepática [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*]. No se recomienda el uso en pacientes con AST o ALT >10 x LSN o bilirrubina >3 x LSN. Los datos disponibles sobre pacientes con AST o ALT >5 x LSN son limitados. Se debe ser cauto en el tratamiento de estos pacientes [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

5.4 Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a agentes que contienen Cremophor EL† o sus derivados (p. ej. aceite de castor polioxetilado) no deben ser tratados con IXEMPRA. Todos los pacientes deben ser medicados previamente con un antagonista H₁ y H₂ aproximadamente 1 hora antes de la infusión de IXEMPRA y deben ser observados para detectar reacciones de hipersensibilidad (p. ej. sofocos, erupción, disnea y broncoespasmo). En caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves se debe detener la administración de la infusión de IXEMPRA y comenzar un tratamiento de asistencia agresivo (p. ej. adrenalina, corticoesteroides). De los 1.323 pacientes tratados con IXEMPRA en estudios clínicos, 9 pacientes (1%) experimentaron reacciones de hipersensibilidad graves (incluida anafilaxia). Tres de los 9 pacientes pudieron ser retratados. Los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad en un ciclo de IXEMPRA deben ser medicados previamente en los ciclos subsiguientes con un corticoesteroide además de los antagonistas H₁ y H₂, y se debe considerar la extensión del tiempo de infusión [ver *Posología/Dosis y Administración (2.3)* y *Contraindicaciones (4)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

5.5 Embarazo

Categoría D de embarazo

IXEMPRA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay estudios adecuados y correctamente controlados con IXEMPRA en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas mientras reciben IXEMPRA. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el fármaco, se le debe informar del riesgo potencial para el feto.

Se estudiaron los efectos en el desarrollo embrio-fetal de ixabepilona en ratas y conejos preñados con dosis IV de 0,02; 0,08 y 0,3 mg/kg/día y 0,01; 0,03; 0,11 y 0,3 mg/kg/día, respectivamente. No hubo efectos teratogénicos. En ratas, se observó un aumento de las resorciones y pérdidas post-implantación y una disminución en la cantidad de fetos vivos y del peso fetal en la dosis materna tóxica de 0,3 mg/kg/día (aproximadamente un décimo de la exposición clínica en humanos según el ABC). Las anormalidades incluyeron una osificación disminuida de las vértebras caudales, el esternón y los metacarpos. En conejos, la ixabepilona causó toxicidad materna (muerte) y toxicidad embrio-fetal (resorciones) en dosis de 0,3 mg/kg/día (aproximadamente un décimo de la dosis clínica en humanos según el área de superficie corporal). No hubo fetos disponibles en esta dosis para evaluación.

5.6 Reacciones adversas cardíacas

La frecuencia de reacciones adversas cardíacas (isquemia miocárdica y disfunción ventricular) fue mayor en el grupo de tratamiento con IXEMPRA en combinación con capecitabina (1,9%) que en el grupo de capecitabina sola (0,3%). Se observaron arritmias supraventriculares en el brazo que recibió la combinación (0,5%) y no en el que recibió la capecitabina sola. Se debe ser cauto con los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. En los pacientes que desarrollan isquemia cardíaca o función cardíaca disminuida se debe considerar la suspensión de IXEMPRA.

5.7 Posibilidad de deterioro cognitivo causado por los excipientes

Dado que IXEMPRA contiene alcohol deshidratado USP, se debe considerar la posibilidad de efectos sobre el sistema nervioso central y otros efectos del alcohol [ver Descripción (11)].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 12 of 35

2223



6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones.

- Neuropatía periférica [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Mielosupresión [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Reacciones de hipersensibilidad [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas en otros ensayos clínicos y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

A menos que se especifique de otra manera, la evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio aleatorizado (Estudio 046) y un estudio de un solo brazo (Estudio 081). En el Estudio 046, 369 pacientes con cáncer de mama metastásico fueron tratados con IXEMPRA 40 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 21 días, combinado con capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 1 semana. Los pacientes tratados con capecitabina como monoterapia (n=368) en este estudio recibieron 1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas cada 21 días. En el Estudio 081, 126 pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado fueron tratados con IXEMPRA 40 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) comunicadas por los pacientes que recibieron IXEMPRA fueron neuropatía sensorial periférica, fatiga/astenia, mialgia/artralgia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea y dolor musculoesquelético. Las siguientes reacciones adicionales ocurrieron en un $\geq 20\%$ en el tratamiento combinado: síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (mano-pie), anorexia, dolor abdominal, trastornos en las uñas y estreñimiento. Las anomalías hematológicas más comunes ($>40\%$) incluyen neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



La Tabla 4 presenta las reacciones adversas no hematológicas comunicadas en el 5% o más de los pacientes. Las anormalidades hematológicas se presentan por separado en la Tabla 5.

Tabla 4: Reacciones adversas no hematológicas relacionadas con el fármaco que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tratados con IXEMPRA

Clasificación por órganos y sistemas/ término preferido	Estudio 046				Estudio 081	
	IXEMPRA con capecitabina n=369		Capecitabina n=368		IXEMPRA como monoterapia n=126	
	Total (%)	Grados 3/4 (%)	Total (%)	Grados 3/4 (%)	Total (%)	Grados 3/4 (%)
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	4	0	3	0	6	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Neutropenia febril	5	4 ^c	1	1 ^d	3	3 ^d
Trastornos del sistema inmunitario						
Hipersensibilidad ^b	2	1 ^d	0	0	5	1 ^d
Trastornos del metabolismo y de nutrición						
Anorexia ^b	34	3 ^d	15	1 ^d	19	2 ^d
Deshidratación ^b	5	2	2	<1 ^d	2	1 ^d
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio ^b	9	<1 ^d	2	0	5	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica						
Neuropatía sensorial ^{b,c}	65	21	16	0	62	14
Neuropatía motora ^b	16	5 ^d	<1	0	10	1 ^d
Cefalea	8	<1 ^d	3	0	11	0
Trastornos del gusto ^b	12	0	4	0	6	0
Mareos	8	1 ^d	5	1 ^d	7	0

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA HELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 14 of 35

22231

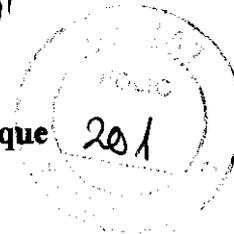


Tabla 4: Reacciones adversas no hematológicas relacionadas con el fármaco que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tratados con IXEMPRA

Clasificación por órganos y sistemas ^a / término preferido	Estudio 046				Estudio 081	
	IXEMPRA con capecitabina n=369		Capecitabina n=368		IXEMPRA como monoterapia n=126	
	Total (%)	Grados 3/4 (%)	Total (%)	Grados 3/4 (%)	Total (%)	Grados 3/4 (%)
Trastornos oculares						
Aumento del lagrimeo	5	0	4	<1 ^d	4	0
Trastornos vasculares						
Sofoco ^b	5	0	2	0	6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^b	7	1	4	1	9	1 ^d
Tos ^b	6	0	2	0	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	53	3 ^d	40	2 ^d	42	2 ^d
Vómitos ^b	39	4 ^d	24	2	29	1 ^d
Estomatitis/mucositis ^b	31	4	20	3 ^d	29	6
Diarrea ^b	44	6 ^d	39	9	22	1 ^d
Estreñimiento	22	0	6	<1 ^d	16	2 ^d
Dolor abdominal ^b	24	2 ^d	14	1 ^d	13	2 ^d
Enfermedad por reflujo gastroesofágico ^b	7	1 ^d	8	0	6	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia ^b	31	0	3	0	48	0
Erupción cutánea ^b	17	1 ^d	7	0	9	2 ^d
Trastornos de las uñas ^b	24	2 ^d	10	<1 ^d	9	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^{b,f}	64	18 ^d	63	17 ^d	8	2 ^d

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 15 of 35

Tabla 4: Reacciones adversas no hematológicas relacionadas con el fármaco que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tratados con IXEMPRA

2223
202

Clasificación por órganos y sistemas ^a / término preferido	Estudio 046				Estudio 081	
	IXEMPRA con capecitabina n=369		Capecitabina n=368		IXEMPRA como monoterapia n=126	
	Total (%)	Grados 3/4 (%)	Total (%)	Grados 3/4 (%)	Total (%)	Grados 3/4 (%)
Prurito	5	0	2	0	6	1 ^d
Exfoliación cutánea ^b	5	<1 ^d	3	0	2	0
Hiperpigmentación cutánea ^b	11	0	14	0	2	0
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos						
Mialgia/artralgia ^b	39	8 ^d	5	<1 ^d	49	8 ^d
Dolor musculoesquelético ^b	23	2 ^d	5	0	20	3 ^d
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración						
Fatiga/astenia ^b	60	16	29	4	56	13
Edema ^b	8	0	5	<1 ^d	9	1 ^d
Pirexia	10	1 ^d	4	0	8	1 ^d
Dolor ^b	9	1 ^d	2	0	8	3 ^d
Dolor torácico ^b	4	1 ^d	<1	0	5	1 ^d
Investigaciones						
Disminución del peso	11	0	3	0	6	0

^a Clasificación por órganos y sistemas según se define en las Pautas para preparación de información central de seguridad clínica de fármacos por el Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS).

^b Una combinación de varios términos preferidos por el MedDRA.

^c Clasificación CTC NCI para rangos de neutropenia febril de grado 3 a 5. Tres pacientes (1%) experimentaron neutropenia febril de grado 5 (fatal). Otras muertes relacionadas con neutropenia (9) ocurrieron en ausencia de neutropenia febril comunicada [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

^d No hubo informes de grado 4.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



e La neuropatía sensorial periférica (clasificada según la escala CTC NCI) se definió como la aparición de cualquiera de los siguientes eventos: arreflexia, sensación de ardor, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, hiporreflexia, neuralgia, neuritis, neuropatía, neuropatía periférica, neurotoxicidad, respuesta dolorosa a estímulos normales, parestesia, palanestesia, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía, polineuropatía tóxica y trastorno sensoriomotor.

La neuropatía motora periférica se definió como la aparición de cualquiera de los siguientes eventos: neuropatía motora multifocal, toxicidad neuromuscular, neuropatía motora periférica y neuropatía sensoriomotora periférica.

f La eritrodiseestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) se clasificó en una escala de gravedad de 1 a 3 en el Estudio 046.

Tabla 5: Anormalidades hematológicas en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tratados con IXEMPRA

Parámetros hematológicos	Estudio 046				Estudio 081	
	IXEMPRA con capecitabina n=369		Capecitabina n=368		IXEMPRA como monoterapia n=126	
	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Neutropenia ^a	32	36	9	2	31	23
Leucopenia (GB)	41	16	5	1	36	13
Anemia (Hgb)	8	2	4	1	6	2
Trombocitopenia	5	3	2	2	5	2

^a El G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) o GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos) fue utilizado en el 20% y el 17% de los pacientes que recibieron IXEMPRA en el Estudio 046 y Estudio 081, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas graves también se comunicaron en 1.323 pacientes tratados con IXEMPRA como monoterapia o en combinación con otras terapias en estudios de fase 2 y 3.

Infecciones e infestaciones: sepsis, neumonía, infección, infección neutropénica, infección urinaria, infección bacteriana, enterocolitis, laringitis, infección de las vías respiratorias inferiores.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: coagulopatía, linfopenia.

Trastornos del metabolismo y de nutrición: hiponatremia, acidosis metabólica, hipopotasemia, hipovolemia.

Trastornos del sistema nervioso: trastorno cognitivo, síncope, hemorragia cerebral, coordinación anormal, letargia.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 17 of 35



Trastornos cardíacos: infarto de miocardio, arritmia supraventricular, disfunción del ventrículo izquierdo, angina de pecho, aleteo auricular, cardiomiopatía, isquemia miocárdica.

Trastornos vasculares: hipotensión, trombosis, embolias, hemorragia, shock hipovolémico, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis, hipoxia, alteración respiratoria, edema pulmonar agudo, disfonía, dolor faringolaríngeo.

Trastornos gastrointestinales: íleo, colitis, dificultad de vaciado gástrico, esofagitis, disfagia, gastritis, hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares: alteración hepática aguda, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo: debilidad muscular, espasmos musculares, trismo.

Trastornos renales y urinarios: nefrolitiasis, alteración renal.

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración: escalofríos.

Investigaciones: aumento de las transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se ha informado dermatitis de recuerdo de la radiación durante el uso posterior a la comercialización de IXEMPRA. Dado que esta reacción se informó en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar la frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco de manera confiable.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre ixabepilona

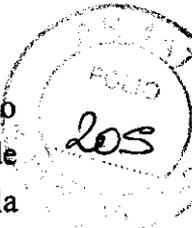
Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ixabepilona

Inhibidores del CYP3A4: La coadministración de ixabepilona con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4 aumentó el ABC de ixabepilona en un 79% comparado

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



con el tratamiento con ixabepilona sola. Si no se puede administrar un tratamiento alternativo, se debe considerar un ajuste de dosis. No se ha estudiado el efecto de inhibidores leves o moderados (p. ej. eritromicina, fluconazol o verapamil) sobre la exposición a ixabepilona. Por lo tanto, se debe ser cauto cuando se administran inhibidores de CYP3A4 leves o moderados durante el tratamiento con IXEMPRA y se deben considerar agentes terapéuticos alternativos que no inhiban el CYP3A4. Los pacientes que reciben inhibidores de CYP3A4 durante el tratamiento con IXEMPRA deben ser controlados de cerca para detectar toxicidad aguda (p. ej. control frecuente del recuento sanguíneo periférico entre los ciclos de administración de IXEMPRA). [Ver *Posología/Dosis y Administración (2.2).*]

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ixabepilona

Inductores de CYP3A4: IXEMPRA es un sustrato del CYP3A4. La coadministración de IXEMPRA con rifampina, un inductor potente del CYP3A4, disminuyó el ABC de ixabepilona en un 43% en relación con el tratamiento con IXEMPRA sola. Otros inductores potentes del CYP3A4 (p. ej. dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina y fenobarbital) pueden también disminuir las concentraciones de ixabepilona ocasionando niveles subterapéuticos. Por lo tanto, los agentes terapéuticos con bajo potencial inductor enzimático se deben tener en cuenta para la coadministración con IXEMPRA. La hierba de San Juan (St. John's Wort) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ixabepilona de forma impredecible y, por lo tanto, se debe evitar su uso. En caso de que los pacientes deban recibir conjuntamente un inductor potente del CYP3A4, puede considerarse un ajuste gradual de la dosis [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

7.2 Efecto de ixabepilona sobre otros fármacos

La ixabepilona no inhibe las enzimas CYP a concentraciones clínicas relevantes y no se espera que altere las concentraciones plasmáticas de otros fármacos [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

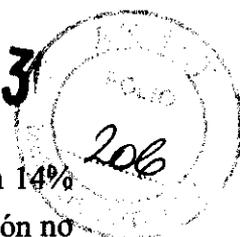
7.3 Capecitabina

En pacientes con cáncer que recibieron ixabepilona (40 mg/m²) en combinación con capecitabina (1.000 mg/m²), la C_{máx} de ixabepilona disminuyó en un 19%, la C_{máx}

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 19 of 35

2223



de capecitabina disminuyó en un 27% y el ABC de 5-fluorouracilo aumentó en un 14% comparado con ixabepilona o capecitabina administradas por separado. La interacción no es clínicamente significativa dado que el tratamiento combinado está respaldado por datos de eficacia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría D de embarazo [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*]

8.3 Madres en período de lactancia

No se conoce si la ixabepilona se excreta en la leche materna humana. Luego de la administración intravenosa de ixabepilona radiomarcada a ratas en los días 7 a 9 posparto, las concentraciones de radioactividad en la leche fueron comparables a las del plasma y disminuyeron paralelamente con las concentraciones plasmáticas. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en lactantes causadas por la ixabepilona, se debe tomar una decisión en cuanto a la interrupción de la lactancia o de la administración de IXEMPRA teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia de IXEMPRA en pacientes pediátricos. IXEMPRA fue evaluado en un estudio de Fase 1 y en uno de Fase 2. Los pacientes pediátricos presentaron un perfil de seguridad consistente con el observado en pacientes adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

En el estudio abierto, Fase 1, de hallazgo de dosis, se evaluó la seguridad de IXEMPRA en 19 pacientes pediátricos con tumores sólidos avanzados o refractarios, y en 2 con leucemias agudas. IXEMPRA fue administrado como infusión IV durante 1 hora diariamente durante los primeros 5 días de un ciclo de 21 días en 1 de 5 niveles de dosis, los cuales oscilaron entre 3 y 10 mg/m². Entre los 21 pacientes, 12 tenían una edad comprendida entre 2 y 12 años y 9 tenían una edad comprendida entre 13 y 18 años. La dosis máxima tolerada fue de 8 mg/m² al día por vía IV durante 5 días cada 21 días. No se observó una actividad significativa. La farmacocinética de ixabepilona se caracterizó a través de un análisis farmacocinético poblacional de los datos de 16 pacientes de este estudio, cuyas edades variaban entre 2 y 18 años (mediana: 12 años). Los parámetros

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223
FOI
207

farmacocinéticos de ixabepilona en estos pacientes pediátricos se compararon con los correspondientes parámetros de 130 pacientes adultos enrolados en ensayos clínicos que usaron el mismo cronograma posológico. La mediana de depuración de ixabepilona normalizada en función del área de superficie corporal (BSA) en pacientes pediátricos (17 L/h/m²) fue similar a la de la población adulta (20 L/h/m²).

En el estudio de Fase 2 de 59 pacientes con tumores sólidos avanzados o refractarios, 28 tenían una edad comprendida entre 3 y 12 años, y 19 tenían una edad comprendida entre 13 y 18 años. Doce pacientes adicionales de más de 18 años fueron tratados en este estudio. IXEMPRA fue administrado en una dosis de 8 mg/m² al día por vía IV durante 5 días cada 21 días. Este estudio se interrumpió tempranamente por falta de eficacia.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de IXEMPRA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y más para determinar si responden de un modo diferente al de los sujetos más jóvenes.

Cuarenta y cinco de 431 pacientes tratados con IXEMPRA en combinación con capecitabina tenían ≥65 años de edad y 3 pacientes tenían ≥75. En general, la incidencia de reacciones adversas de grados 3/4 fue mayor en pacientes de ≥65 años de edad en comparación con los pacientes <65 años de edad (82% frente al 68%) que incluye estomatitis de grados 3/4 (9% frente al 1%), diarrea (9% frente al 6%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (27% frente al 20%), neuropatía periférica (24% frente al 22%), neutropenia febril (9% frente al 3%), fatiga (16% frente al 12%) y astenia (11% frente al 6%). Las muertes relacionadas con toxicidad ocurrieron en 2 (4,7%) de 43 pacientes de ≥65 años con función hepática normal inicial o alteración leve.

Treinta y dos de 240 pacientes con cáncer de mama tratados con IXEMPRA como monoterapia tenían ≥65 años de edad y 6 pacientes tenían ≥75. No se observaron diferencias generales en la seguridad en estos pacientes en comparación con los pacientes <65 años de edad.

8.6 Alteración hepática

IXEMPRA fue evaluado en 56 pacientes con alteración hepática leve a grave definida por los niveles de bilirrubina y AST. En comparación con pacientes con función hepática normal (n=17), el área bajo la curva (ABC_{0-infinito}) de ixabepilona aumentó en:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



- 22% en pacientes con a) bilirrubina $>1 - 1,5 \times \text{LSN}$ o b) $\text{AST} > \text{LSN}$, pero bilirrubina $<1,5 \times \text{LSN}$;
- 30% en pacientes con bilirrubina $>1,5 - 3 \times \text{LSN}$ y cualquier nivel de AST; y
- 81% en pacientes con bilirrubina $>3 \times \text{LSN}$ y cualquier nivel de AST.

Diecisiete pacientes con alteración hepática grave (bilirrubina $>3 \times \text{LSN}$) toleraron dosis de 10 y 20 mg/m^2 como monoterapia.

IXEMPRA en combinación con capecitabina no se debe administrar a pacientes con AST o $\text{ALT} >2,5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina $>1 \times \text{LSN}$ [ver, *Recuadro de Advertencia, Contraindicaciones (4)*, y *Advertencias y Precauciones (5.3)*]. Se recomienda la reducción de la dosis cuando se administra IXEMPRA como monoterapia a pacientes con alteración hepática [ver *Posología/Dosis y Administración (2.3)*]. Dado que la dosis se debe ajustar según la función hepática, se recomienda una evaluación de la función hepática antes del inicio de la administración de IXEMPRA y, en adelante, periódicamente.

8.7 Alteración renal

La ixabepilona se excreta mínimamente por el riñón. No se realizaron estudios farmacocinéticos controlados con IXEMPRA en pacientes con alteración renal. IXEMPRA en combinación con capecitabina no ha sido evaluado en pacientes con depuración de creatinina calculada $<50 \text{ mL}/\text{min}$. IXEMPRA como monoterapia no ha sido evaluado en pacientes con creatinina $>1,5$ veces LSN. En un análisis farmacocinético poblacional de IXEMPRA como monoterapia, no se produjo ningún efecto significativo de alteración renal leve y moderada ($\text{CrCL} >30 \text{ mL}/\text{min}$) en la farmacocinética de la ixabepilona.

10 SOBREDOSIS

La experiencia con sobredosificación de IXEMPRA se limita a casos aislados. Las reacciones adversas informadas en estos casos incluyeron neuropatía periférica, fatiga, dolor/mialgia musculoesquelético/a y síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia, diarrea, dolor abdominal, estomatitis). La mayor dosis administrada por error fue de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ (dosis total: 185 mg).

No existe antídoto conocido para la sobredosis de IXEMPRA. En caso de sobredosis, el paciente debe ser controlado cuidadosamente y se debe administrar tratamiento de asistencia. El tratamiento de la sobredosis debe incluir intervenciones médicas de asistencia para tratar las manifestaciones clínicas presentes.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

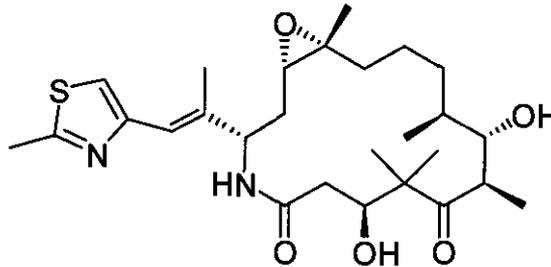
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

11 DESCRIPCIÓN

IXEMPRA (ixabepilona) es un inhibidor de los microtúbulos que pertenece a una clase de agentes antineoplásicos, las epotilonas y sus análogos. Las epotilonas son aisladas de la bacteria *Sorangium cellulosum* del grupo mixobacteria. La ixabepilona es un análogo semisintético de epotilona B, un macrólido policétido de 16 miembros, con un sustituto lactámico químicamente modificado de la lactona existente naturalmente.

El nombre químico de ixabepilona es (1*S*,3*S*,7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxy-8,8,10,12,16-pentametil-3-[(1*E*)-1-metil-2-(2-metil-4-tiazolyl)etenyl]-17-oxa-4-azabicyclo[14.1.0] heptadecano-5,9-diona, y tiene un peso molecular de 506,7. Ixabepilona tiene la siguiente fórmula estructural:



IXEMPRA (ixabepilona) para inyección está indicada solamente para infusión intravenosa después de la reconstitución con el DILUYENTE suministrado y de la dilución adicional con una de las soluciones de infusión especificadas [ver *Instrucciones para la Preparación y Administración IV (2.4)*]. IXEMPRA (ixabepilona) para inyección se suministra en un vial estéril, no pirogénico de uso único que provee 15 mg o 45 mg de ixabepilona como liofilizado blanco en polvo. El DILUYENTE para IXEMPRA es una solución estéril, no pirogénica de 52,8% (p/v) aceite de castor purificado polioxietilado y 39,8% (p/v) de alcohol deshidratado, USP. El IXEMPRA (ixabepilona) para inyección y el DILUYENTE para IXEMPRA vienen en un mismo paquete y se suministran como IXEMPRA *Kit*.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La ixabepilona es un análogo semisintético de epotilona B. La ixabepilona se une directamente a las subunidades de β -tubulina en los microtúbulos lo que provoca la supresión de la dinámica de microtúbulos. La ixabepilona suprime la inestabilidad dinámica de los microtúbulos $\alpha\beta$ -II y $\alpha\beta$ -III. La ixabepilona posee baja susceptibilidad *in vitro* a múltiples mecanismos de resistencia de tumores que incluyen transportadores de eflujo como el MRP-1 y glicoproteína P (P-gp). La ixabepilona bloquea las células en la fase mitótica del ciclo de división celular y esto provoca muerte celular.

12.2 Farmacodinámica

En pacientes con cáncer, la ixabepilona tiene un efecto de concentración plasmática-dependiente en la dinámica de tubulina de las células mononucleares de sangre periférica que se observa como la formación de haces de microtúbulos. La ixabepilona tiene actividad antitumoral *in vivo* contra múltiples xenotrasplantes de tumores humanos, que incluyen tipos resistentes a fármacos que producen una cantidad excesiva de P-gp, MRP-1 y β III isoformas de tubulina o albergan mutaciones de tubulina. La ixabepilona está activa en xenotrasplantes que son resistentes a múltiples agentes que incluyen taxanos, antraciclinas y alcaloides derivados de la vinca. La ixabepilona demostró tener actividad sinérgica antitumoral en combinación con capecitabina *in vivo*. Además de la actividad antitumoral directa, la ixabepilona tiene actividad antiangiogénica.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Luego de la administración de una dosis única de 40 mg/m² de IXEMPRA a pacientes con cáncer, la C_{máx} media fue de 252 ng/mL (coeficiente de variación, CV del 56%) y el ABC media fue de 2.143 ng•hr/mL (CV del 48%). Generalmente, la C_{máx} se produjo al final de las 3 horas de infusión. En pacientes con cáncer, la farmacocinética de ixabepilona fue lineal en dosis de 15 a 57 mg/m².

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

22-23
FOLIO
24

Distribución

El volumen de distribución medio de 40 mg/m² de ixabepilona en estado estacionario fue de 1.000 L. *In vitro*, la unión de ixabepilona a proteínas séricas humanas tuvo un rango del 67% al 77%, y la relación de concentración sangre-a-plasma tuvo un rango de 0,65 a 0,85 sobre un rango de concentración de 50 a 5.000 ng/mL.

Metabolismo

La ixabepilona es ampliamente metabolizada en el hígado. Estudios *in vitro* indicaron que la principal ruta de metabolismo oxidativo de ixabepilona es a través del CYP3A4. Más de 30 metabolitos de ixabepilona son excretados en la orina y heces humanas. No hay un metabolito único que represente más del 6% de la dosis administrada. Los productos de biotransformación generados a partir de la ixabepilona por microsomas hepáticos humanos no estuvieron activos cuando se estudiaron para citotoxicidad *in vitro* contra una línea celular tumoral humana.

Estudios *in vitro* en los que se usan microsomas hepáticos humanos indican que las concentraciones clínicamente relevantes de ixabepilona no inhiben los CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. La ixabepilona no induce la actividad o los niveles correspondientes de ARNm de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A4 en cultivos de hepatocitos humanos a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, es poco probable que la ixabepilona afecte a los niveles plasmáticos de fármacos que sean sustratos de las enzimas CYP.

Eliminación

La ixabepilona se elimina principalmente como fármaco metabolizado. Luego de una dosis intravenosa de ¹⁴[C]-ixabepilona administrada a pacientes, aproximadamente el 86% de la dosis se eliminó en 7 días por las heces (65% de la dosis) y por la orina (21% de la dosis). La ixabepilona sin cambios correspondió aproximadamente al 1,6% y 5,6% de la dosis en heces y orina, respectivamente. La ixabepilona tiene una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 52 horas. No se espera que se produzca acumulación plasmática de ixabepilona al administrarse cada 3 semanas.

Sistemas de transporte de fármacos

La ixabepilona es un sustrato e inhibidor débil del transportador del eflujo farmacológico P-glicoproteína (P-gp) *in vitro*.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 25 of 35

La ixabepilona no es un sustrato para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) *in vitro*.

Efectos de la edad, la raza y el género

Según un análisis farmacocinético poblacional realizado en 676 pacientes con cáncer, el sexo, la raza y la edad no tienen efectos significativos en la farmacocinética de la ixabepilona.

12.4 Efecto de la ixabepilona sobre el intervalo QT/QTc

Se evaluó el potencial de prolongación QT de la ixabepilona en el marco de un estudio no controlado, abierto, de dosis única, realizado en pacientes que padecían cáncer avanzado. Catorce pacientes recibieron una dosis única de 40 mg/m² de IXEMPRA por vía intravenosa durante 3 horas y se realizaron ECG periódicos durante 24 horas. Se observó el Δ QTcF medio máximo 1 hora después de finalizada la infusión y fue de 8 ms (IC superior del 95%: 12 ms). Ningún paciente tuvo un intervalo QTcF de >450 ms o Δ QTcF de >30 ms luego de la administración de IXEMPRA. Sin embargo, no pueden excluirse pequeños aumentos del intervalo QTc con el uso de la ixabepilona debido a las limitaciones del diseño del estudio.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

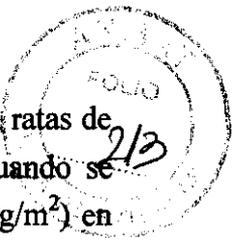
No se han realizado estudios de carcinogénesis con ixabepilona. La ixabepilona no causó mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénica en un ensayo *in vitro* citogenético en el que se usaron linfocitos primarios humanos. La ixabepilona fue clastogénica (inducción de micronúcleos) en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas en dosis $\geq 0,625$ mg/kg/día.

No se produjeron efectos en el apareamiento o la fertilidad de ratas macho o hembra en dosis de hasta 0,2 mg/kg/día administradas a machos y hembras (aproximadamente un quinceavo de la exposición clínica humana esperada según el ABC). El efecto de ixabepilona en la fertilidad humana es desconocido. Sin embargo, cuando a las ratas se les administró una infusión IV de ixabepilona durante el apareamiento y los primeros 7 días de gestación, se observó un aumento significativo en resorciones y pérdidas previas y posteriores a la implantación y una disminución en la

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



cantidad de cuerpos lúteos en dosis de 0,2 mg/kg/día. En estudios realizados con ratas de 6 meses y perros de 9 meses, se observó atrofia o degeneración testicular cuando se administró ixabepilona cada 21 días en dosis intravenosas de 6,7 mg/kg (40 mg/m²) en ratas (aproximadamente 2,1 veces la exposición clínica esperada según el ABC) y 0,5 y 0,75 mg/kg (10 y 15 mg/m²) en perros (aproximadamente 0,2 y 0,4 veces la exposición clínica esperada según el ABC).

13.2 Toxicología animal

Sobredosis

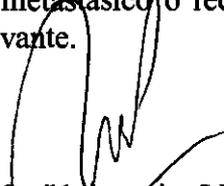
En ratas, dosis intravenosas únicas de ixabepilona de 60 a 180 mg/m² (valores medios de ABC ≥8.156 ng•h/mL) se asociaron con la mortalidad entre 5 y 14 días después de la administración de la dosis, y la toxicidad se manifestó principalmente en los sistemas gastrointestinal, hematopoyético (médula ósea), linfático, nervioso periférico y reproductivo masculino. En perros, una dosis intravenosa única de 100 mg/m² (valor medio de ABC de 6.925 ng•h/mL) fue marcadamente tóxica, y provocó toxicidad gastrointestinal grave y muerte 3 días después de la administración de la dosis.

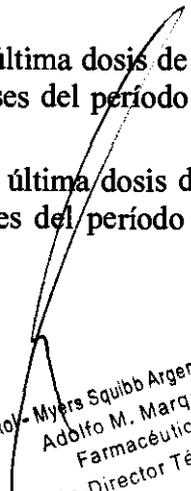
14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Terapia combinada

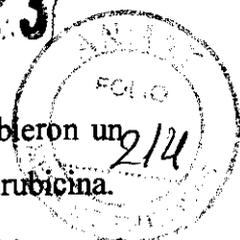
En un ensayo abierto, multicéntrico, multinacional, aleatorizado de 752 pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, se evaluó la eficacia y seguridad de IXEMPRA (40 mg/m² cada 3 semanas) en combinación con capecitabina (en dosis de 1.000 mg/m² administradas dos veces al día seguido de un descanso de 1 semana) en comparación con capecitabina como monoterapia (en dosis de 1.250 mg/m² administradas dos veces al día durante 2 semanas seguido de un descanso de 1 semana). Los pacientes fueron previamente tratados con antraciclinas y taxanos. Se requirió que los pacientes demostraran la evolución del tumor o la resistencia a taxanos y antraciclinas como se indica a continuación:

- evolución del tumor dentro de los 3 meses a partir de la última dosis de antraciclinas en período metastásico o recurrencia dentro de los 6 meses del período adyuvante o neoadyuvante, y
- evolución del tumor dentro de los 4 meses a partir de la última dosis de taxanos en período metastásico o recurrencia dentro de los 12 meses del período adyuvante o neoadyuvante.


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico
 Page 27 of 35

2223



Para las antraciclinas, también fueron elegibles los pacientes que recibieron un mínimo de dosis acumulada de 240 mg/m² de doxorubicina o 360 mg/m² de epirubicina.

El sesenta y siete por ciento de los pacientes eran blancos, el 23% asiáticos y el 3% negros. Ambos brazos se conformaron de igual manera según raza, edad (mediana de 53 años), estado funcional inicial (Karnofsky 70-100%) y tratamiento previo con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (75%). Los tumores eran RE-positivo en el 47% de los pacientes, RE-negativo en el 43%, HER2-positivo en el 15%, HER2-negativo en el 61% y RE-negativo, RP-negativo, HER2-negativo en el 25%. Las terapias previas y características de la enfermedad iniciales de todos los pacientes (n=752) se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Terapias previas y características iniciales de la enfermedad

	IXEMPRA con capecitabina n=375	Capecitabina n=377
Sitio de la enfermedad		
Enfermedad visceral (hígado o pulmón)	316 (84%)	315 (84%)
Hígado	245 (65%)	228 (61%)
Pulmón	180 (48%)	174 (46%)
Ganglio linfático	250 (67%)	249 (66%)
Hueso	168 (45%)	162 (43%)
Piel/tejidos blandos	60 (16%)	62 (16%)
Cantidad de regímenes de quimioterapia previos en período metastásico^a		
0	27 (7%)	33 (9%)
1	179 (48%)	184 (49%)
2	152 (41%)	138 (37%)
≥3	17 (5%)	22 (6%)
Resistencia a antraciclinas^b	164 (44%)	165 (44%)
Resistencia a taxanos^c		
Período neoadyuvante/adyuvante	40 (11%)	44 (12%)
Período metastásico	327 (87%)	319 (85%)

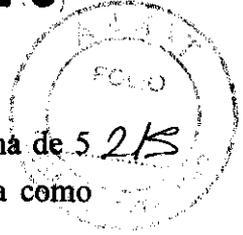
^a Para IXEMPRA mas capecitabina en comparación con capecitabina sola, tratamiento previo en el período metastásico incluía ciclofosfamida (25% frente al 23%), fluorouracilo (22% frente al 16%), vinorelbina (11% frente al 12%), gemcitabina (9% cada brazo), carboplatina (9% frente al 7%), doxorubicina liposomal (3% cada brazo) y cisplatino (2% frente al 3%).

^b Evolución del tumor dentro de los 3 meses del período metastásico o recurrencia dentro de los 6 meses del período adyuvante o neoadyuvante.

^c El 24% y 21% de los pacientes de los grupos de tratamiento combinado y de tratamiento con agente único, respectivamente, habían recibido 2 o más regímenes con taxanos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 28 of 35



Los pacientes del grupo de tratamiento combinado recibieron una mediana de 5 2/3 ciclos de tratamiento y los pacientes del grupo de tratamiento con capecitabina como monoterapia recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento.

El criterio primario de valoración del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la evolución radiológica determinada por Revisión Radiológica Independiente (Independent Radiologic Review, IRR), evolución clínica de lesiones cutáneas que se pueden medir o muerte por cualquier causa. Otros criterios primarios de valoración del estudio fueron la respuesta objetiva del tumor según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), el tiempo de respuesta, la duración de la respuesta y la supervivencia general. IXEMPRA en combinación con capecitabina produjo una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en comparación con la capecitabina sola. Los resultados del estudio se presentan en la Tabla 7 y Figura 1.

Tabla 7: Eficacia de IXEMPRA en combinación con capecitabina en comparación con capecitabina sola - Análisis de intención de tratar

Parámetros de eficacia	IXEMPRA con capecitabina n=375	Capecitabina n=377
SLP		
Cantidad de eventos ^a	242	256
Mediana (95% IC)	5,7 meses (4,8 - 6,7)	4,1 meses (3,1 - 4,3)
Relación de riesgo ^b (95% IC)	0,69 (0,58 - 0,83)	
Valor de p ^c (rango logarítmico)	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva del tumor (95% IC)	34,7% (29,9 - 39,7)	14,3% (10,9 - 18,3)
Valor de p ^c (CMH) ^d	<0,0001	
Duración de la respuesta, mediana (95% IC)	6,4 meses (5,6 - 7,1)	5,6 meses (4,2 - 7,5)

^a Los pacientes fueron censurados para SLP hasta la última fecha de evaluación del tumor previo al inicio de la terapia subsiguiente. En los pacientes que no disponían de una revisión independiente, la SLP fue censurada en la fecha de aleatorización.

^b Para la relación de riesgo, un valor menor a 1,00 favorece el tratamiento combinado.

^c Estratificado por metástasis visceral en hígado/pulmón, quimioterapia previa en período metastásico y resistencia a antraciclínas.

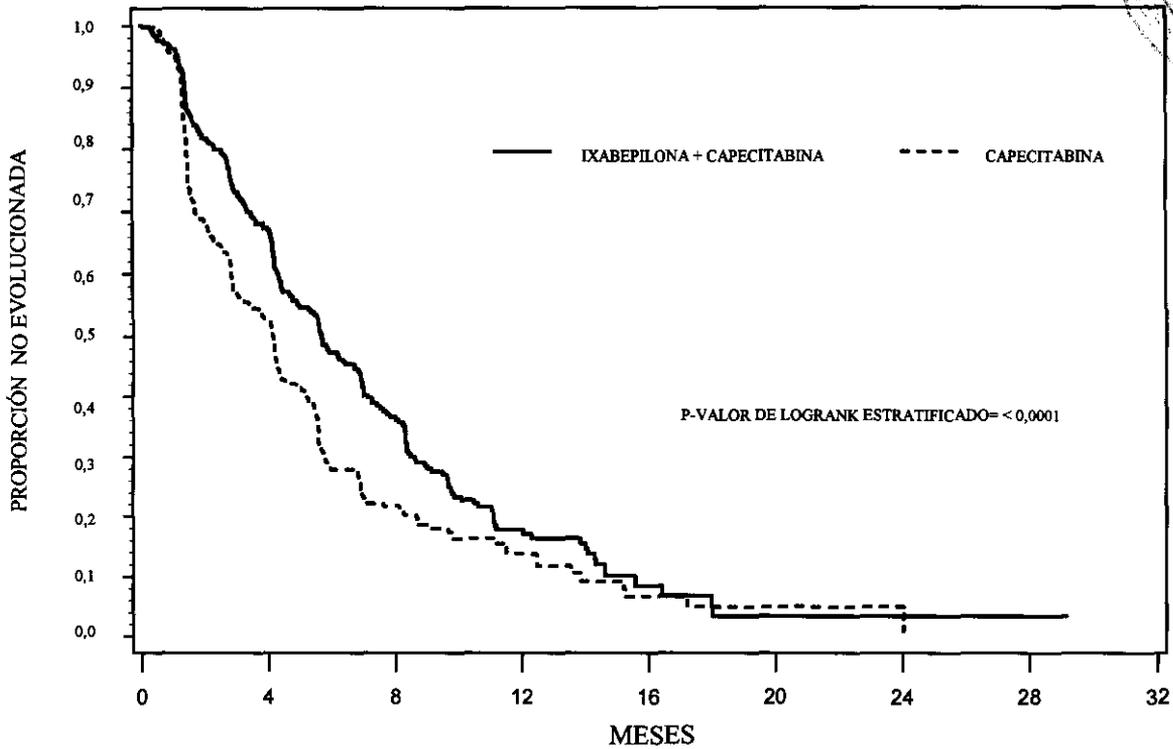
^d Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Merquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 29 of 35



Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión



No se registró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida general entre los grupos de tratamiento de este estudio, ni tampoco en un segundo estudio similar. En el estudio descrito anteriormente, la mediana de sobrevida general fue de 12,9 meses (IC del 95%: 11,5; 14,2) en el grupo de tratamiento combinado y de 11,1 meses (IC del 95%: 10,0; 12,5) en el grupo de capecitabina como monoterapia [tasa de riesgo 0,90 (IC del 95%: 0,77; 1,05), valor $p=0,19$].

En el segundo estudio, en el que se comparó IXEMPRA en combinación con capecitabina con capecitabina como monoterapia, y en el que participaron 1221 pacientes que recibieron un tratamiento previo con antraciclina y taxano, la mediana de sobrevida general fue de 16,4 meses (IC del 95%: 15,0; 17,9) en el grupo de tratamiento combinado y de 15,6 meses (IC del 95%: 13,9; 17,0), en el grupo de capecitabina como monoterapia [tasa de riesgo 0,90 (IC del 95%: 0,78; 1,03), valor $p=0,12$].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELEN PONT
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquez
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

Monoterapia:

IXEMPRA fue evaluado como agente único en un estudio de brazo único, multicéntrico, en el que participaron 126 mujeres con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado. En el estudio se inscribieron pacientes cuyos tumores habían recurrido o evolucionado luego de dos o más regímenes de quimioterapia que incluyeron una antraciclina, un taxano y capecitabina. Los pacientes que habían recibido un mínimo de dosis acumulada de 240 mg/m² de doxorubicina o 360 mg/m² de epirubicina también fueron elegibles. Evolución o recurrencia del tumor fueron definidas prospectivamente como sigue:

- Evolución de la enfermedad durante la administración de la terapia en el período metastásico (definido como evolución durante el tratamiento o dentro de las 8 semanas posteriores a la última dosis).
- Recurrencia dentro de los 6 meses posteriores a la última dosis en el período adyuvante/neoadyuvante (solo para antraciclinas y taxanos).
- Los pacientes HER2 positivo también deben haber sufrido una evolución durante o después de la interrupción de trastuzumab.

En este estudio la edad media era de 51 años (rango, 30-78), y el 79% de los pacientes eran de raza blanca, el 5% de raza negra y el 2% de raza asiática, el estado funcional de Karnofsky fue del 70 al 100%, el 88% había recibido dos o más regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica y el 86% tenía metástasis en hígado y/o pulmón. Los tumores eran RE-positivo en el 48% de los pacientes, RE-negativo en el 44%, HER2-positivo en el 7%, HER2-negativo en el 72%, y RE-negativo, RP-negativo, HER2-negativo en el 33%.

IXEMPRA fue administrado en una dosis de 40 mg/m² por vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas. Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos (rango 1 a 18) de terapia con IXEMPRA.

La respuesta objetiva del tumor fue determinada mediante una revisión independiente radiológica y una realizada por un investigador usando RECIST. Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 8.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Tabla 8: Eficacia de IXEMPRA en el cáncer de mama metastásico y localmente avanzado

Criterio de valoración	Resultado
Tasa objetiva de respuesta del tumor (95% IC)	
Evaluación de la IRR ^a (n = 113)	12,4% (6,9 – 19,9)
Evaluación del investigador (n = 126)	18,3% (11,9 – 26,1)
Tiempo a la respuesta ^b (n = 14)	
Mediana, semanas (mín. - máx.)	6,1 (5 – 54,4)
Duración de la respuesta ^b (n = 14)	
Mediana, meses (95% IC)	6,0 (5,0 – 7,6)

a Todas las respuestas fueron parciales.

b Evaluadas por IRR.

15 REFERENCIAS

1. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings (Prevención de exposiciones ocupacionales a los antineoplásicos y otros fármacos riesgosos en centros de atención médica). NIOSH Alert 2004-165.
2. Manual Técnico OSHA, TED 1-0.15A, Sección VI: Capítulo 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs (Control de la exposición ocupacional a fármacos riesgosos). OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs (Pautas de ASHP para el manejo de fármacos riesgosos). *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (Pautas y recomendaciones de quimioterapia y bioterapia para la práctica) (2da. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2223



16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

IXEMPRA se suministra como un *Kit* que contiene un vial de IXEMPRA (ixabepilona) para inyección y un vial de DILUYENTE para IXEMPRA.

IXEMPRA *Kit* contiene un vial de IXEMPRA (ixabepilona) para inyección de 15 mg y un vial de DILUYENTE para IXEMPRA de 8 mL.

IXEMPRA *Kit* contiene un vial de IXEMPRA (ixabepilona) para inyección de 45 mg y un vial de DILUYENTE para IXEMPRA de 23,5 mL.

IXEMPRA *Kit* se debe refrigerar a una temperatura de 2 °C a 8 °C. Se debe mantener en el envase original hasta el momento del uso para protegerlo de la luz. No se debe congelar.

Se deben seguir los procedimientos para el correcto manejo y eliminación de fármacos antineoplásicos [ver *Referencias (15)*]. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica se deben usar guantes impermeables al manejar viales que contengan IXEMPRA, sin importar el momento, que incluye el desempaque y la inspección, el traslado dentro de un sitio y la preparación y administración de la dosis.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES

17.1 Neuropatía periférica

Se debe asesorar a los pacientes para que comuniquen a su médico cualquier adormecimiento u hormigueo en las manos o en los pies [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

17.2 Fiebre/neutropenia

Se debe instruir a los pacientes para que se comuniquen con su médico si presentan fiebre de 38 °C o mayor u otra evidencia de posible infección como escalofríos, tos y ardor o dolor al orinar [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

17.3 Reacciones de hipersensibilidad

Se debe asesorar a los pacientes para que llamen a su médico si experimentan urticaria, picazón, erupción, sofocos, hinchazón, disnea, opresión en el pecho u otros síntomas relacionados con hipersensibilidad luego de la infusión de IXEMPRA [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
Page 33 of 35

22 23



17.4 Embarazo

Se debe asesorar a los pacientes para que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para prevenir el embarazo y evitar la lactancia durante el tratamiento con IXEMPRA [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

17.5 Reacciones adversas cardíacas

Se debe asesorar a los pacientes para que comuniquen a su médico dolor torácico, dificultad respiratoria, palpitaciones, o aumento de peso inusual [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

† Cremophor EL es Marca Registrada de BASF Aktiengesellschaft.

Cremophor EL es purificado por un proceso específico de Bristol-Myers Squibb antes de su uso.

Hecho/Fabricado en Alemania por:

Baxter Oncology GmbH 33790 Halle/Westfalen

Acondicionado en Italia por:

Corden Pharma Latina S.p.A.

Via del Murillo Km 2,800

04013 Sermoneta, Latina

Para: Bristol-Myers Squibb Company, E.E.U.U.

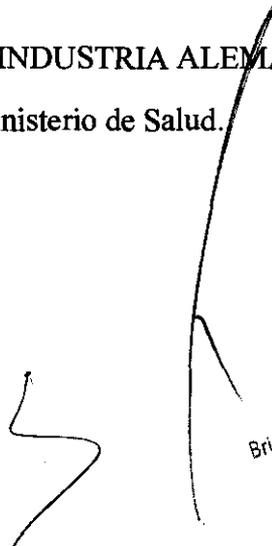
Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA ALEMANA

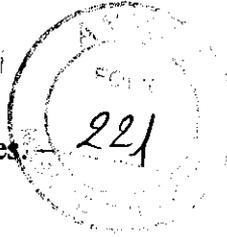
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.280


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada


Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Médico
Page 34 of 35

2223



Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires
Tel: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

*Plasma-Lyte® (pH7,4) no se comercializa en Argentina.

Fecha de la última actualización:

Disp. N°:

1239076A3

Octubre 2011

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol - Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO

2223



IXEMPRA

IXABEPILONA 15mg

Polvo para solución inyectable

Sólo para infusión intravenosa

Cada frasco ampolla/vial inyectable de IXEMPRA contiene 15 mg de ixabepilona. Cada frasco ampolla/vial de DILUYENTE para IXEMPRA (8 mL de volumen disponible) contiene aceite de ricino polioxielido (52,8% p/v) y alcohol deshidratado, USP (39,8% p/v).

Conservación: Refrigerar a una temperatura de 2 °C a 8 °C. Mantener en el envase original hasta el momento del uso para protegerlo de la luz. No congelar.

Información Adicional: Ver prospecto

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Argentina

Industria Alemana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.280

Venta bajo receta archivada.

Elaborado por: Baxter Oncology GmbH 33790 Halle/Westfalen.

Acondicionado en Italia por: Corden Pharma Latina S.p.A. - Via del Murillo Km 2,800, 04013 Sermoneta, Latina. Para: Bristol-Myers Squibb Company, E.E.U.U.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico



PROYECTO DE ROTULO



IXEMPRA
IXABEPILONA 45mg
Polvo para solución inyectable
Sólo para infusión intravenosa

Cada frasco ampolla/vial inyectable de IXEMPRA contiene 45 mg de ixabepilona. Cada frasco ampolla/vial de DILUYENTE para IXEMPRA (23,5 mL de volumen disponible) contiene aceite de ricino polioxietilado (52,8% p/v) y alcohol deshidratado, USP (39,8% p/v).

Conservación: Refrigerar a una temperatura de 2 °C a 8 °C. Mantener en el envase original hasta el momento del uso para protegerlo de la luz. No congelar.

Información Adicional: Ver prospecto

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote N°:
Fecha de vencimiento:

Argentina

Industria Alemana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.280

Venta bajo receta archivada.

Elaborado por: Baxter Oncology GmbH 33790 Halle/Westfalen.

Acondicionado en Italia por: Corden Pharma Latina S.p.A. - Via del Murillo Km 2,800, 04013 Sermoneta, Latina. Para: Bristol-Myers Squibb Company, E.E.U.U.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires. Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile.

Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia.

Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico