



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9253

BUENOS AIRES, 16 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007449-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente con nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada IBRANCE / PALBOCICLIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PALBOCICLIB 75,00 mg - 100 mg - 125,00 mg, aprobada por Certificado N° 57.848.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del

SR  
R.  
CM  
A



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

## DISPOSICIÓN N° 9 2 5 3

Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IBRANCE / PALBOCICLIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PALBOCICLIB 75,00 mg – 100 mg – 125,00 mg, la nueva indicación en sus proyectos de prospectos e información para el paciente que en lo sucesivo será: Ibrance está indicado para el tratamiento del cáncer de mama en combinación con Fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad luego de la terapia endocrina inicial, además de la ya autorizada.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9 2 5 3

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo anterior, los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente que constan de fojas 76 a 126, para los prospectos y de fojas 127 a 138, para la información para el paciente, desglosando de fojas 76 a 92 y 127 a 130.

ARTICULO 3º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.848 consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007449-16-0

DISPOSICIÓN N° 9 2 5 3

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A N M A T.



**IBRANCE  
PALBOCICLIB  
Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

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

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

**INDICACIONES**

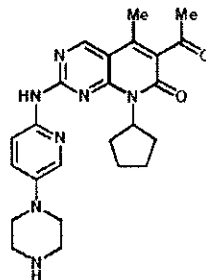
IBRANCE está indicado para el tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo avanzado o metastásico en combinación con:

- Letrozol como terapia endócrina inicial en mujeres postmenopáusicas, o
- Fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad luego de terapia endócrina.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**DESCRIPCIÓN**

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



LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

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

#### Mecanismo de Acción

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

#### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

##### Electrofisiología Cardíaca

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

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

#### Absorción

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

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

En comparación con IBRANCE administrado en estado de ayuno por la noche, el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  promedios poblacionales de palbociclib aumentaron en 21% y 38%, respectivamente, cuando se lo administró con alimentos altos en grasa y calorías (aproximadamente entre 800 y 1000 calorías con 150, 250 y 500 a 600 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente), en 12% y 27%, respectivamente, cuando se lo administró con alimentos bajos en grasa y calorías (aproximadamente entre 400 y 500 calorías con 120, 250 y 28 a 35 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente), y en 13% y 24%, respectivamente, cuando se dieron alimentos moderados en grasa y cantidad habitual de calorías (aproximadamente entre 500 y 700 calorías con 75 a 105, 250 a 350 y 175 a 245 calorías de proteína, carbohidrato y grasa, respectivamente) 1 hora antes y 2 horas después de la dosis de IBRANCE.

#### Distribución

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apostada Legal  
Glizer SRL



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

#### Metabolismo

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

#### Eliminación

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

#### Edad, Sexo y Peso Corporal

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

#### Población Pediátrica

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

#### Interacciones Medicamentosas

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

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

**Inductores de CYP3A:** Los datos de un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N=15) indican que la coadministración de múltiples dosis diarias de rifampicina 600 mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de IBRANCE de 125 mg disminuyeron el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  del palbociclib en de 85% y 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE de 125 mg administrada sola. Los datos de un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N= 14) indican que la coadministración de múltiples dosis diarias de modafinilo 400 mg, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de IBRANCE 125 mg disminuyeron el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  del palbociclib en alrededor de 32% y 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de IBRANCE 125 mg administrada sola.

**Sustratos de CYP3A:** Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A luego de una dosificación diaria de 125 mg en humanos en estado de equilibrio. En un ensayo de interacciones

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL



medicamentosas en sujetos sanos (N=26), la coadministración de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE aumentó los valores de  $AUC_{inf}$  y  $C_{máx}$  del midazolam en 61% y 37%, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo.

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

**Letrozol:** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no se observaron interacciones medicamentosas entre el palbociclib y el letrozol cuando se coadministraron los 2 medicamentos.

**Fulvestrant:** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no se observaron interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre el palbociclib y el fulvestrant cuando se coadministraron los 2 medicamentos.

**Goserelina:** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no se observaron interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre el palbociclib y la goserelina cuando se coadministraron los 2 medicamentos.

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

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

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

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con palbociclib.

Palbociclib fue aneugénico en células ováricas de hámster chino in vitro, y en la médula ósea de ratas macho a dosis  $\geq 100$  mg/kg/día durante 3 semanas. En un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) in vitro, no se observó una mutagénesis del palbociclib, y no fue clastogénico el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos in vitro.

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, el palbociclib no afectó el apareamiento ni la fertilidad con ninguna dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica humana según el AUC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductivos de hembras en ensayos de toxicidad con repetición de dosis de hasta 300 mg/kg/día en ratas y de 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 6 veces y semejante a la exposición clínica humana [AUC] en la dosis recomendada).

Los efectos adversos de palbociclib en la fertilidad y función reproductiva masculina, fueron observados en estudios toxicológicos a dosis repetidas, en ratas y perros, y en un estudio de fertilidad masculina en ratas. Los hallazgos relacionados con palbociclib; en estudios toxicológicos a dosis repetidas; en testículos, epidídimo, próstata y vesícula seminal, con una dosis  $\geq 30$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 0,2$  mg/kg/día en perros, incluyeron reducción de peso de órganos, atrofia o degeneración, hipoespermia, descamación de células intratubulares, baja motilidad y densidad de espermatozoides, y secreción disminuida.

Se observó una reversibilidad parcial en los efectos sobre los órganos reproductores, en las ratas macho y perros, luego de un periodo sin dosis de 4 y 12 semanas, respectivamente. Estas dosis en ratas y perros, fueron aproximadamente  $\geq 10$  y 0,1 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis recomendada (AUC). En un estudio de fertilidad y desarrollo temprano embrionario, en ratas macho, el palbociclib no causó efectos en el apareamiento, pero resultó en una leve disminución de la fertilidad a

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M.Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

rn



dosis de 100mg/kg/día, con niveles de exposición (AUC) proyectados de 20 veces la exposición clínica humana en la dosis recomendada.

#### Toxicología y/o Farmacología en Animales

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

#### ENSAYOS CLÍNICOS

##### Estudio N° 1: IBRANCE más Letrozol

**Pacientes RE positivo, HER 2 negativo, con cáncer de mama avanzado o metastásico, como terapia endócrina inicial**

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico de IBRANCE más letrozol, en comparación con letrozol solo, llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con RE positivo, HER2 negativo que no recibieron tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada. Se asignó aleatoriamente un total de 165 pacientes en el estudio 1. La aleatorización se estratificó por localización de la enfermedad (visceral, frente a ósea solamente, frente a otros sitios) y por intervalo libre de enfermedad ( $>12$  meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad frente a  $\leq 12$  meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad o enfermedad avanzada de novo). Se administró IBRANCE por vía oral en una dosis de 125 mg diarios durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días sin tratamiento. Las pacientes recibieron el tratamiento del estudio hasta aparición de progresión de la enfermedad, toxicidad no manejable o retiro del consentimiento. El objetivo principal de eficacia del estudio fue la SLP (sobrevida libre de progresión) evaluada por el investigador según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.0 (RECIST).

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

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

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL



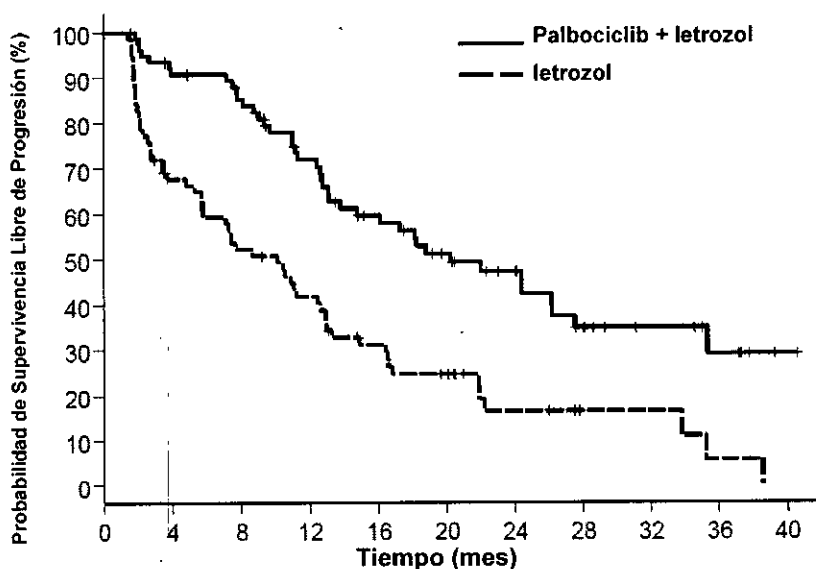


Tabla 1. Resultados de Eficacia - Estudio 1 (Evaluación del Investigador, Población por Intención de Tratar)

|  | IBRANCE + Letrozol<br>(N= 84) | Letrozol<br>(N= 81) |
|--|-------------------------------|---------------------|
| <b>Sobrevida Libre de Progresión (SLP)</b> |                               |                     |
| Número de eventos de SLP (%)               | 41 (48,8%)                    | 59 (72,8%)          |
| Relación de riesgo (IC del 95%)            | 0,488 (0,319, 0,748)          |                     |
| SLP mediana [meses] (IC del 95%)           | 20.2 (13.8 - 27.5)            | 10.2 (5.7 - 12.6)   |

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

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



| Número de pacientes en riesgo | 0  | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 |
|-------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| PAL+LET                       | 84 | 67 | 60 | 47 | 36 | 28 | 21 | 13 | 8  | 5  | 1  |
| LET                           | 81 | 48 | 36 | 28 | 19 | 14 | 6  | 3  | 3  | 1  |    |

LET= letrozol; PAL=palbociclib.

**Estudio N° 2: IBRANCE más Fulvestrant**

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH positivo, HER 2 negativo, que han tenido una progresión de la enfermedad, durante o después de terapia endócrina previa, en contexto de adyuvancia o tratamiento para enfermedad metastásica.

El estudio 2 fue un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico de IBRANCE más fulvestrant versus placebo más fulvestrant realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad ha progresado durante o después de terapia endocrina previa. Se reclutó un total de 521 mujeres pre/post menopáusicas que fueron aleatorizadas 2:1 para IBRANCE más fulvestrant o placebo más fulvestrant y estratificadas por su sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa, el estado menopáusico al momento del enrolamiento del estudio (pre/perí versus postmenopáusica), y la presencia de metastásis visceral. Se administró IBRANCE en forma oral a una dosis de 125 mg diaria durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento. A las mujeres pre/perí menopáusicas que fueron reclutadas en el estudio, se les proporcionó el agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) goserelina, durante al menos 4 semanas antes y durante el Estudio 2. Los pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, deterioro sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o retiro voluntario del consentimiento; lo que ocurriera primero. El objetivo principal

*Handwritten initials/signature*

*Handwritten signature*

de eficacia del estudio fue la SLP (sobrevida libre de progresión) evaluada por el investigador según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, (RECIST) 1.1.

Los pacientes reclutados en este estudio tenían una mediana de edad de 57 años (rango 29 a 88). La mayoría de las pacientes en el estudio eran de raza blanca (74%), todos tenían un ECOG PS entre 0 y 1, y el 80% eran post-menopáusicas. Todas las pacientes recibieron terapia previa sistémica y el 75% de las pacientes recibieron un régimen de quimioterapia previo. Veinticinco por ciento de las pacientes no habían recibido terapia previa para enfermedad metastásica; el 60% tenía metástasis visceral y el 23% metástasis ósea solamente.

Los resultados de la SLP (sobrevida libre de progresión) evaluada por el investigador del Estudio 2, se resumen en la tabla 2 y la figura 2.

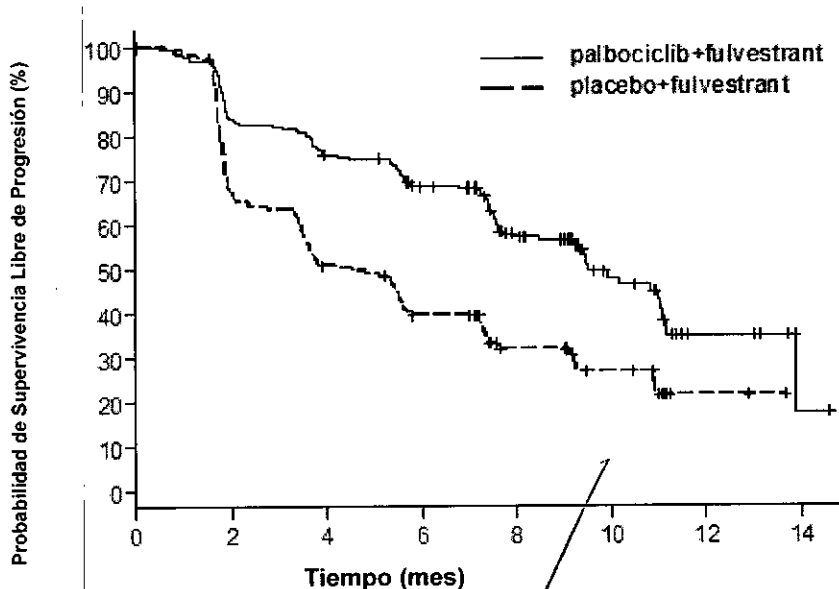
Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos de pacientes según el sitio de la enfermedad, la sensibilidad a la terapia hormonal previa y el estado menopáusico. La evaluación confirmada por el investigador de la tasa de respuesta objetiva en pacientes con enfermedad medible fue de 24,6% en el grupo IBRANCE más fulvestrant y 10,9% en el grupo de placebo más fulvestrant. La duración de la respuesta en el grupo IBRANCE más fulvestrant fue 9,3 meses, comparada con el grupo placebo más fulvestrant que fue 7,6 meses. Al momento del análisis final de SLP, los datos de SG no fueron maduros con 29% de eventos.

Tabla 2. Resultados de Eficacia - Estudio 2 (Evaluación del Investigador, Población por Intención de Tratar)

|                                     | IBRANCE + Fulvestrant<br>(N=347) | Placebo + Fulvestrant<br>(N= 174) |
|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Sobrevida Libre de Progresión (SLP) |                                  |                                   |
| Número de eventos de SLP (%)        | 145 (41,8%)                      | 114 (65,5%)                       |
| Hazard ratio (IC del 95%) y valor p | 0,461 (0,360, 0,591), p<0,0001   |                                   |
| SLP mediana [meses] (IC del 95%)    | 9,5 (9,2 - 11)                   | 4,6 (3,5 - 5,6)                   |

IC= intervalo de confianza; N= número de pacientes

Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión - Estudio 2 (Evaluación del Investigador, Población por Intención de Tratar)



Número de pacientes en riesgo:

|            |     |     |     |     |    |    |   |   |
|------------|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| PAL + FUL: | 347 | 281 | 247 | 202 | 91 | 32 | 7 | 1 |
| PCB + FUL: | 174 | 112 | 83  | 59  | 22 | 13 | 2 |   |

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

CM



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB= Placebo

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis recomendada y esquema

La dosis recomendada de IBRANCE es de una cápsula única diaria de 125 mg administrada por vía oral durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. IBRANCE debería consumirse con alimentos (*Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*)

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es 2,5 mg una vez al día de forma continua en un ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción de letrozol.

Cuando se coadministra con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es 500 mg administrada los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información de prescripción de fulvestrant.

Es necesario motivar a los pacientes a que reciban su dosis de IBRANCE aproximadamente a la misma hora cada día.

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

La mujeres pre/peri-menopáusicas tratadas con la combinación de IBRANCE más fulvestrant, deben ser tratadas con agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), de acuerdo a las prácticas clínicas estándar vigentes.

### Modificación de la Dosis

Se recomienda modificar la dosis para reacciones adversas de acuerdo a las siguientes tablas:

Tabla 3. Modificación Recomendada de la Dosis para Reacciones Adversas

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

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

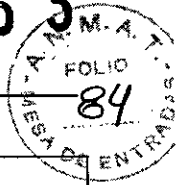
Tabla 4. Modificación y Manejo de la Dosis<sup>a</sup> - Toxicidades Hematológicas

| Se debe monitorear los hemogramas completos antes de iniciar la terapia con IBRANCE y al principio de cada ciclo, así como el día 14 de los 2 primeros ciclos, y de acuerdo a las indicaciones clínicas |  |
|---|--|
| Clasificación de CTCAE  | Modificaciones de la Dosis   |
| Grado 1 o 2   | No se requiere ajuste de la dosis.   |
| Grado 3   | <u>Día 1 del ciclo:</u><br>Esperar para iniciar IBRANCE, repetir el hemograma completo una semana más tarde. Cuando se recupere a un grado $\leq 2$ , comenzar el siguiente ciclo a la misma dosis<br><u>Día 14 de los dos primeros ciclos:</u><br>Continuar con IBRANCE a la dosis usual hasta completar el ciclo. Repetir hemograma completo el día 21.<br><br>Considere la posibilidad de reducción de la dosis en los casos de recuperación prolongada (> 1 semana) de neutropenia de grado 3 o neutropenia recurrente de grado 3 en los ciclos posteriores. |
| Grado 3 neutropenia <sup>b</sup> con fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección  | Suspenda IBRANCE hasta la recuperación a un grado $\leq 2$ .<br>Reanude en la dosis inferior siguiente.  |

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

Handwritten initials: "m" and "CP"



|         |   |
|---------|---|
| Grado 4 | Suspenda IBRANCE hasta la recuperación a un grado $\leq 2$ .<br>Reanude en la dosis inferior siguiente. |
|---------|---|

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.; LIN=Límite inferior de la normal

<sup>a</sup> La tabla aplica a todas las reacciones adversas hematológicas excepto la linfopenia (a menos que se relacione con eventos clínicos; p. ej. infecciones oportunistas).

<sup>b</sup> Conteo absoluto de neutrófilos (CAN): Grado 1: CAN < LIN - 1500/mm<sup>3</sup>; Grado 2: CAN 1000 - <1500/mm<sup>3</sup>; Grado 3: CAN 500 - <1000/mm<sup>3</sup>; Grado 4: CAN < 500/mm<sup>3</sup>

Tabla 5. Modificación y Manejo de la Dosis - Toxicidades No Hematológicas

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

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

Consulte la información de prescripción para las guías de ajuste de la dosis de la terapia endócrina coadministrada, en caso de toxicidad, y otra información relevante sobre la seguridad o las contraindicaciones.

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

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

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

##### Neutropenia

Se observó neutropenia como la reacción adversa más frecuente en ambos estudios clínicos Estudio 1 (75%) y Estudio 2 (83%). Se informaron disminuciones en los recuentos de neutrófilos de grado  $\geq 3$  en un 62% de los pacientes recibiendo IBRANCE más letrozol en el Estudio 1 y en un 66% de pacientes recibiendo IBRANCE más fluevstrant en el Estudio 2. En los Estudios 1 y 2, la mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días y la duración mediana de la neutropenia de grado  $\geq 3$  fue de 7 días (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Controle el hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con IBRANCE y al comenzar cada uno de los ciclos, así también como en el día 14 de los primeros 2 ciclos y según la indicación clínica. Se recomienda la interrupción, la reducción o el retraso en el comienzo de la dosis en los ciclos de tratamiento en las pacientes que desarrollen neutropenia de grado 3 o 4 (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Se ha informado neutropenia febril en alrededor del 1% de los pacientes expuestos a IBRANCE. Se observó una muerte debida a sepsis por neutropenia en el Estudio 2. El médico debe informar a los pacientes de reportar cualquier episodio de fiebre inmediatamente.

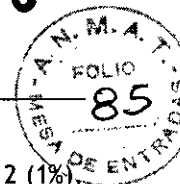
##### Tromboembolismo Pulmonar

Se ha informado tromboembolismo pulmonar en una tasa más elevada de pacientes tratadas con IBRANCE

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co. Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

pl  
CZ



más letrozol en el Estudio 1 (5%) y en pacientes tratadas con IBRANCE más fulvestrant en el Estudio 2 (1%), en comparación con ningún caso en pacientes tratadas con letrozol solamente, o fulvestrant más placebo. Controle a las pacientes para detectar signos y síntomas de tromboembolismo pulmonar e implementar el tratamiento médicamente apropiado.

#### Toxicidad Embriofetal

En base a los hallazgos en estudios con animales y al mecanismo de acción, IBRANCE puede provocar daño fetal si se administra a las mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración de palbociclib en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis, resultó en toxicidad embriofetal a exposiciones maternas  $\geq 4$  veces la exposición clínica humana, según el área bajo la curva (AUC). Asesore a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Recomiende a mujeres en edad fértil usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IBRANCE y al menos por 3 semanas después de la última dosis (*Ver ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

##### Efecto de los Inhibidores del CYP3A

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

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

##### Efecto de los Inductores del CYP3A

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

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

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

#### ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

##### Embarazo

##### Resumen de Riesgos

En base a los hallazgos en estudios en animales y al mecanismo de acción, IBRANCE puede ocasionar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada (*Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*). No hay datos disponibles en mujeres embarazadas que informen sobre los riesgos asociados a la droga. En ensayos de reproducción en animales, la administración del palbociclib a ratas preñadas y en conejas durante la organogénesis, resultó en toxicidad embriofetal, en exposiciones maternas  $\geq 4$  veces la exposición clínica humana según el AUC. Asesore a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcáno  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

CR



El historial estimado de riesgo de defectos del nacimiento importante y de aborto espontáneo para la población indicada es desconocido. En la población general de los Estados Unidos de Norteamérica los antecedentes estimados de defectos importantes del nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20 %, respectivamente.

#### Datos

##### Datos de Animales

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

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

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

#### Lactancia

##### Resumen de Riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de palbociclib en la leche materna, los efectos sobre la producción de leche o sobre el infante lactante. Debido al potencial de reacciones adversas serias en infantes lactantes por IBRANCE, recomiende a las mujeres en período de lactancia discontinuar el amamantamiento durante el tratamiento con IBRANCE y por lo menos 3 semanas después de la última dosis.

#### Mujeres y Hombres en Edad Fértil

##### Anticoncepción

##### Mujeres

IBRANCE puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas (ver *ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS*).

Recomiende a las mujeres en edad fértil usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IBRANCE y por al menos 3 semanas después de la última dosis.

##### Hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil, de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con IBRANCE, y hasta 3 meses luego de la última dosis.

#### Infertilidad

##### Hombres

En base a los estudios en animales, Ibrance puede afectar la fertilidad masculina en hombres con potencial reproductivo (Ver *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS: Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad*).

#### Uso Pediátrico

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

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

al

CH



### Uso Geriátrico

De 84 pacientes que recibieron IBRANCE en el Estudio 1, 37 pacientes (44%) tenían  $\geq 65$  años y 8 (10%) tenían  $\geq 75$  años. De los 347 pacientes que recibieron IBRANCE en el Estudio 2, 86 pacientes (25%) tenían  $\geq 65$  años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia de IBRANCE entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

### Deterioro de la Función Hepática

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

### Deterioro de la Función Renal

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

### REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes temas se describen a continuación:

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

### Experiencia de Ensayos Clínicos

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

### Estudio 1: IBRANCE más Letrozol

**Pacientes RE positivo, HER 2 negativo, con cáncer de mama avanzado o metastásico, como terapia endócrina inicial**

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

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

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

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

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

Se observó un incremento en la incidencia de infecciones en el grupo de IBRANCE más letrozol (55%), en

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M.Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL



comparación con el grupo de letrozol solo (34%). Se ha informado neutropenia febril en el programa clínico de IBRANCE, aunque no se han observado casos en el Estudio 1. La neutropenia de grado  $\geq 3$  se trató con reducciones y/o retrasos de la dosis o la interrupción temporal consistente con una tasa de discontinuación permanente del 6% por neutropenia (Ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*). Las reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE más letrozol o letrozol solo en el Estudio 1 se detallan en la Tabla 6 y 7.

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M.Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

RE -  
CN





Tabla 6. Reacciones Adversas (≥10%) en Estudio 1

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

Clasificación según CTCAE 3.0.

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

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

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

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

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

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

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL



Tabla 7. Anormalidades de Laboratorio para Pacientes en el Estudio 1

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

N= número de pacientes.

**Estudio N° 2: IBRANCE más Fulvestrant**

Pacientes RH positivo, HER 2 negativo, con cáncer de mama avanzado o metastásico, que han tenido una progresión de la enfermedad durante o después de la terapia endócrina previa, adyuvante o para la enfermedad metastásica.

En el Estudio 2 se evaluó la seguridad de IBRANCE (125 mg/día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant. Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a IBRANCE en 345 de 517 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo, HER 2 negativo, que han recibido al menos una dosis de tratamiento en el Estudio 2.

Las reducciones de las dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado se produjeron en el 36% de las pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant. No se permitió la reducción de la dosis del fulvestrant en el Estudio 2.

La discontinuación permanente asociada a una reacción adversa ocurrió en 19 de 345 (6%) pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant y en 6 de 172 (3%) pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación en pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant incluyeron fatiga (0,6%), infecciones (0,6%) y trombocitopenia (0,6%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) de cualquier grado informadas en pacientes del grupo de IBRANCE más fulvestrant fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, cefalea, diarrea, trombocitopenia, constipación, vómitos, alopecia, erupciones, disminución del apetito y pirexia.

Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant fueron infecciones (3%), pirexia (1%), neutropenia (1%) y embolismo pulmonar (1%).

Las reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron IBRANCE más fulvestrant o placebo más fulvestrant en el Estudio 2 se detallan en la Tabla 8.

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL



Tabla 8. Reacciones Adversas en Estudio 2

| Reacción Adversa  | IBRANCE más Fulvestrant<br>(N=345) |              |              | Placebo más Fulvestrant<br>(N=172) |              |              |
|---|------------------------------------|--------------|--------------|------------------------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los<br>grados<br>%           | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los<br>grados<br>%           | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Infecciones e infestaciones                                     |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Infecciones <sup>a</sup>  | 47                                 | 3            | 1            | 31                                 | 3            | 0            |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático                  |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Neutropenia febril  | 1                                  | 1            | 0            | 1                                  | 0            | 1            |
| Neutropenia   | 83                                 | 55           | 11           | 4                                  | 1            | 0            |
| Leucopenia  | 53                                 | 30           | 1            | 5                                  | 1            | 1            |
| Anemia  | 30                                 | 3            | 0            | 13                                 | 2            | 0            |
| Trombocitopenia   | 23                                 | 2            | 1            | 0                                  | 0            | 0            |
| Trastornos oculares   |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Visión borrosa  | 6                                  | 0            | 0            | 2                                  | 0            | 0            |
| Aumento del lagrimeo  | 6                                  | 0            | 0            | 1                                  | 0            | 0            |
| Ojo seco  | 4                                  | 0            | 0            | 2                                  | 0            | 0            |
| Trastornos metabólicos y alimentarios                           |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Disminución del apetito   | 16                                 | 1            | 0            | 8                                  | 1            | 0            |
| Trastornos del sistema nervioso                                 |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Cefalea   | 26                                 | 1            | 0            | 20                                 | 0            | 0            |
| Disgeusia   | 7                                  | 0            | 0            | 3                                  | 0            | 0            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos             |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Epistaxis   | 7                                  | 0            | 0            | 2                                  | 0            | 0            |
| Trastornos gastrointestinales                                   |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Náuseas   | 34                                 | 0            | 0            | 28                                 | 1            | 0            |
| Estomatitis <sup>b</sup>  | 28                                 | 1            | 0            | 13                                 | 0            | 0            |
| Diarrea   | 24                                 | 0            | 0            | 19                                 | 1            | 0            |
| Constipación  | 20                                 | 0            | 0            | 16                                 | 0            | 0            |
| Vómitos   | 19                                 | 1            | 0            | 15                                 | 1            | 0            |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos                     |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Alopecia  | 18 <sup>c</sup>                    | N/A          | N/A          | 6 <sup>d</sup>                     | N/A          | N/A          |
| Erupciones <sup>e</sup>   | 17                                 | 1            | 0            | 6                                  | 0            | 0            |
| Sequedad de la piel   | 6                                  | 0            | 0            | 1                                  | 0            | 0            |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración |                                    |              |              |                                    |              |              |
| Fatiga  | 41                                 | 2            | 0            | 29                                 | 1            | 0            |
| Astenia   | 8                                  | 0            | 0            | 5                                  | 1            | 0            |
| Pirexia   | 13                                 | <1           | 0            | 5                                  | 0            | 0            |

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE= Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos; N= número de sujetos; N/A= no aplica

<sup>a</sup> Las infecciones más comunes (>1%) incluyen: nasofaringitis, infección de vías respiratorias altas, infección del tracto urinario, influenza, bronquitis, rinitis, conjuntivitis, neumonía, sinusitis, cistitis, herpes oral, infección del tracto respiratorio.

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

<sup>c</sup> Eventos de grado 1 - 17%; Eventos de grado 2 - 1%.

<sup>d</sup> Eventos de grado 1 - 6%.

<sup>e</sup> Erupciones incluyen: erupción, erupción maculo-papular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatosis tóxica.

**Anormalidades de Laboratorio en el Estudio 2**

| Anormalidad de Laboratorio      | IBRANCE más fulvestrant<br>(N= 345) |              |              | Placebo más fulvestrant<br>(N= 172) |              |              |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
|                                 | Todos los grados<br>%               | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los grados<br>%               | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Disminución de Glóbulos blancos | 99                                  | 45           | 1            | 26                                  | 0            | 1            |
| Disminución de neutrófilos      | 96                                  | 56           | 11           | 14                                  | 0            | 1            |
| Anemia                          | 78                                  | 3            | 0            | 40                                  | 2            | 0            |
| Disminución de plaquetas        | 62                                  | 2            | 1            | 10                                  | 0            | 0            |

N= número de pacientes.

**SOBREDOSIS**

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

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

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

**PRESENTACIONES**

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

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

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

**CONSERVACIÓN**

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

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

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.848

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

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

Procedencia: Puerto Rico.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:

LPD: 19/Feb/2016

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

LLD\_Arg\_USPI\_19Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL



ORIGINAL

9 2 5



Proyecto de Información para el paciente  
IBRANCE, Palbociclib, Cápsulas

Página 1 de 4

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**IBRANCE  
PALBOCICLIB  
Cápsulas**

**“CONSULTE A SU MÉDICO”**

Venta bajo receta archivada

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque 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 adversos que no aparecen en este prospecto.

**“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.**

**Composición**

Cada cápsula de Ibrance 75 mg contiene: Palbociclib 75 mg.

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

Cada cápsula de Ibrance 100 mg contiene: Palbociclib 100 mg.

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

Cada cápsula de Ibrance 125 mg contiene: Palbociclib 125 mg.

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

**¿Qué es lo más importante que yo debería saber acerca de IBRANCE?**

**IBRANCE puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:**

**Recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia).** Los recuentos bajos de glóbulos blancos son comunes cuando se toma IBRANCE y puede causar infecciones serias que pueden conducir a la muerte. Su médico debe verificar sus recuentos de glóbulos blancos antes y durante el tratamiento.

Si presenta recuentos bajos de glóbulos blancos durante el tratamiento con IBRANCE, su médico puede detener el tratamiento, reducir la dosis o indicarle que espere hasta comenzar con los ciclos del tratamiento. Avise de inmediato a su médico si presenta cualquier signo o síntoma de recuentos bajos de glóbulos blancos, infección, fiebre o escalofríos.

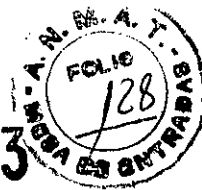
**Infecciones.** IBRANCE puede causar infecciones serias o potencialmente mortales.

**PFIZER S.R.L.  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL**



ORIGINAL

9253



**Coágulos de sangre en las arterias de los pulmones (embolia pulmonar o EP).** IBRANCE puede causar coágulos de sangre serios o potencialmente mortales en las arterias de los pulmones. Avise a su médico de inmediato si sufre algunos de los siguientes signos o síntomas de una EP:

- falta de aliento
- dolor torácico agudo repentino que puede empeorar con la respiración profunda
- frecuencia cardíaca rápida
- respiración rápida

#### QUE ES IBRANCE Y PARA QUE SE UTILIZA

IBRANCE es un medicamento de venta bajo receta archivada usado para el tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo avanzado o metastásico en combinación con:

- Letrozol como terapia endócrina inicial en mujeres postmenopáusicas, o
- Fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad luego de la terapia endócrina.

Se desconoce si IBRANCE es seguro y efectivo en niños.

#### ANTES DE USAR IBRANCE

Antes de comenzar a tomar IBRANCE, indique a su médico si:

- tiene fiebre, escalofríos o cualquier otro signo o síntoma de infección.
- tiene problemas hepáticos o renales.
- tiene alguna otra afección médica.
- está embarazada o planea quedar embarazada. IBRANCE puede dañar al feto.
  - Las mujeres fértiles que consumen IBRANCE deberían usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos por 3 semanas después de terminar con la administración de IBRANCE.
  - Los hombres en tratamiento con IBRANCE, que estén en pareja con mujeres fértiles, deberían utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por 3 meses después de terminar con última dosis de IBRANCE.
  - Consulte con su médico sobre métodos anticonceptivos aptos para usted durante este período.
  - Si queda embarazada o cree estarlo, avise a su médico de inmediato.
- está en período de lactancia o planea amamantar. Se desconoce si IBRANCE se transmite a la leche materna. Usted y su médico deberían decidir si tomará IBRANCE o amamantará. No debe hacer ambas cosas.

Indique a su médico todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta bajo receta, los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. IBRANCE y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y provocar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico o al farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

#### COMO USAR IBRANCE

- Tome IBRANCE exactamente como se lo indique su médico.
- Tome IBRANCE con alimentos.
- Ingiera las cápsulas de IBRANCE enteras. No mastique, aplaste ni abra las cápsulas de IBRANCE antes de tragárselas.

Pfizer S.R.L.  
M. JECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL



# ORIGINAL

# 9 2 5 3



Proyecto de Información para el paciente  
IBRANCE, Palbociclib, Cápsulas

Página 3 de 4

- No tome ninguna cápsula de IBRANCE que esté rota, agrietada o parezca dañada.
- Evite el pomelo y productos derivados durante el tratamiento con IBRANCE. El pomelo puede aumentar la cantidad de IBRANCE en la sangre.
- No cambie su dosis ni suspenda la ingesta de IBRANCE a menos que se lo indique su médico.
- Si omite una dosis de IBRANCE o vomita después de tomarla, no tome otra dosis ese día. Tome su próxima dosis en el horario debido.
- Si toma una dosis de más de IBRANCE en el día, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

### EFFECTOS INDESEABLES

IBRANCE puede causar efectos secundarios serios.

Los efectos secundarios comunes de IBRANCE cuando se utiliza en combinación con letrozol o fulvestrant incluyen:

- Los recuentos bajos de glóbulos rojos y los recuentos bajos de plaquetas son comunes con IBRANCE. Llame a su médico de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento:
  - mareos
  - falta de aliento
  - debilidad
  - mayor tendencia a sangrar o formar hematomas
  - sangrado de nariz
- cansancio
- infecciones
- constipación
- náuseas
- dolor bucal
- adelgazamiento o pérdida de pelo inusual
- diarrea
- disminución del apetito
- vómitos
- debilidad
- erupción
- dolor de cabeza

IBRANCE puede causar problemas de fertilidad en hombres. Esto puede afectar su capacidad de procrear.

Indique a su médico si presenta cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de IBRANCE. Para más información, pregunte a su médico.

### PRESENTACIONES

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

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

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

### CONSERVACIÓN

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

**PFIZER S.R.L.**  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

R

CQ



ORIGINAL

9253



Proyecto de Información para el paciente  
IBRANCE, Palbociclib, Cápsulas

Página 4 de 4

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
No utilizar después de la fecha de vencimiento

**Información general sobre la administración segura y efectiva de IBRANCE.**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.848

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.  
Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico y/o alternativamente Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.  
Procedencia: Puerto Rico.  
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: \_\_\_\_\_

LPD: 19/Feb/2016

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

*MR CN*

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

**PFIZER S.R.L.**  
**M. CECILIA LEZCANO**  
CODIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL