



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-1024-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 2 de Febrero de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000219-18-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000219-18-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION09.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48 .

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

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 16/10/2020 16:18:48 aprobado.

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

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

1-0047-2000-000219-18-2

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.02.02 18:19:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.02.02 18:19:57 -03:00

# PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**VALITEN**

**PALBOCICLIB**  
**Cápsulas**

Industria Argentina

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 prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

## **Composición**

Cada cápsula de **VALITEN 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 **VALITEN 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 **VALITEN 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 VALITEN?**

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

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

Los recuentos bajos de glóbulos blancos son comunes cuando se toma **VALITEN** 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 **VALITEN**, 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.**

**VALITEN** puede causar infecciones serias o potencialmente mortales.

**Coágulos de sangre en las arterias de los pulmones (embolia pulmonar o EP).** **VALITEN** 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 VALITENy PARA QUE SE UTILIZA**

**VALITEN** es un medicamento de venta bajo receta archivada usado para el tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER2negativo 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 **VALITEN** es seguro y efectivo en niños.

### **ANTES DE USARVALITEN**

Antes de comenzar a tomar **VALITEN**, 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. **VALITEN** puede dañar al feto.
- Las mujeres fértiles que consumen **VALITEN** deberían usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos por 3 semanas después de terminar con la administración de **VALITEN**.

Los hombres en tratamiento con **VALITEN**, 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 **VALITEN**.

- 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 **VALITEN** se transmite a la leche materna. Usted y su médico deberían decidir si tomará **VALITEN** 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. **VALITEN** 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 VALITEN**

- Tome **VALITEN** exactamente como se lo indique su médico.
- Tome **VALITEN** con alimentos.
- Ingiera las cápsulas de **VALITEN** enteras. No mastique, aplaste ni abra las capsulas de **VALITEN** antes de tragarlas.
- No tome ninguna cápsula de **VALITEN** que esté rota, agrietada o parezca dañada.
- Evite el pomelo y productos derivados durante el tratamiento con **VALITEN**. El pomelo puede aumentar la cantidad de **VALITEN** en la sangre.
- No cambie su dosis ni suspenda la ingesta de **VALITEN** a menos que se lo indique su médico.
- Si omite una dosis de **VALITEN** 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 **VALITEN** 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.

### **EFECTOS INDESEABLES**

**VALITEN** puede causar efectos secundarios serios.

Los efectos secundarios comunes de **VALITEN** 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 **VALITEN**. 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

**VALITEN** 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 **VALITEN**. Para más información, pregunte a su médico.

### PRESENTACIONES

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

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

**VALITEN** 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

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:...

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

### Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## Proyecto de Prospecto

### VALITEN

### PALBOCICLIB Cápsulas

Industria Argentina  
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:

	VALITEN 75 mg	VALITEN 100 mg	VALITEN 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

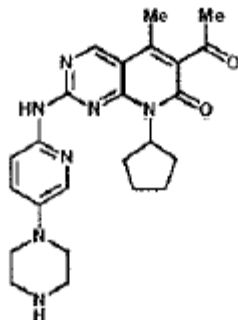
**VALITEN** está indicado para el tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo avanzado o metastásico en combinación con:

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

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### DESCRIPCIÓN

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



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

#### Mecanismo de Acción

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

## PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

### Electrofisiología cardíaca

El efecto de palbociclib sobre la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) se evaluó mediante el cambio de ECG seriados a partir de los datos basales y farmacocinéticos en 77 pacientes con cáncer de mama. El límite superior del IC del 95 % unilateral del incremento de QTc, desde el valor basal en todos los puntos temporales con concentraciones en estado estacionario a la dosis recomendada de 125 mg (esquema 3/1), fue de menos de 8 ms. Por lo tanto, y a la dosis recomendada, no se han observado efectos relevantes sobre el intervalo QT con palbociclib.

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).

En estudios en ratas y perros de hasta 39 semanas de duración, los hallazgos principales sobre órganos diana de relevancia potencial para humanos, incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductores masculinos. En estudios  $\geq 15$  semanas de duración en ratas los efectos sobre el metabolismo de la glucosa se relacionaron con los hallazgos en el páncreas y los efectos secundarios en los ojos, dientes, riñón y tejido adiposo, y se observaron cambios óseos solo en ratas después de 27 semanas de administración. Estas toxicidades sistémicas se observaron generalmente con exposiciones clínicamente relevantes basadas en el AUC. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc, disminución del ritmo cardíaco, y aumento del intervalo RR y la tensión arterial sistólica) en perros monitorizados por telemetría a  $\geq 4$  veces la exposición clínica en humanos basada en la C<sub>max</sub>. No fue posible establecer la reversibilidad de los efectos sobre la homeostasis de la glucosa, páncreas, ojo, riñón y hueso tras 12 semanas sin tratamiento, aunque se observó la reversión entre parcial y completa de los efectos hematolinfopoyéticos y sobre el aparato reproductor masculino, los dientes y el tejido adiposo.

## 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<sub>máx</sub> media del Palbociclib entre las 6 y 12 horas (tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, T<sub>máx</sub>), luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de **PALBOCICLIB** 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<sub>máx</sub> 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 **PALBOCICLIB** con alimentos. En comparación con **PALBOCICLIB** administrado en estado de ayuno por la noche, el AUC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> 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 **PALBOCICLIB**.

### Distribución

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

### Metabolismo

Los ensayos in vitro e in vivo indicaron que el Palbociclib sufre metabolización hepática en humanos. Después de la administración oral de una dosis única de 125 mg de [ $^{14}\text{C}$ ] Palbociclib a seres humanos, las vías metabólicas principales para el Palbociclib incluyeron la oxidación y sulfonación, mientras que la acilación y la glucuromidación 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 59 y citosólicas hepáticas y las enzimas de SULT recombinantes indicaron que el CYP3A y la SULT2A1 se encuentran principalmente involucrados en el metabolismo del Palbociclib.

### Eliminación

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

### Edad, Sexo y Peso Corporal

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

### Población Pediátrica

No se ha evaluado la farmacocinética de **PALBOCICLIB** 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 de la CYP3A. Debido a 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 125 mg administrada sola.

**Sustratos de CYP3A:** Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A luego de una dosificación diaria de 125 mg en humanos en estado de equilibrio. En un ensayo de interacciones medicamentosas en sujetos sanos (N=26), la coadministración de midazolam con dosis múltiples de **PALBOCICLIB** aumentó los valores de  $AUC_{inf}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  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 **PALBOCICLIB** con múltiples dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP) rabeprazol en presencia de alimentos disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  del Palbociclib en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el  $AUC_{inf}$  (disminución del 13%), cuando se lo comparó con una dosis única de **PALBOCICLIB** administrada sola. Dado el efecto reducido sobre el pH gástrico de antagonistas del receptor de H<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> o antiácidos locales sobre la exposición al Palbociclib. En otro estudio en sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de **PALBOCICLIB** con múltiples dosis de rabeprazol IBP en sujetos en ayunas disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  del Palbociclib en 62% y 80%, respectivamente, cuando se la comparó con una dosis única de **PALBOCICLIB** 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 dosis de 100 mg/kg/día, con niveles de exposición (AUC) proyectados de 20 veces 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.

### **Genotoxicidad**

En un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames), palbociclib no fue mutagénico, y no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos.

Palbociclib indujo micronúcleos a través de un mecanismo aneugénico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho a dosis  $\geq 100$  mg/kg/día. La exposición de los animales en el nivel sin efecto observado para la aneugenicidad, fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC.

## **ENSAYOS CLÍNICOS**

### **Estudio N° 1: PALBOCICLIB 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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

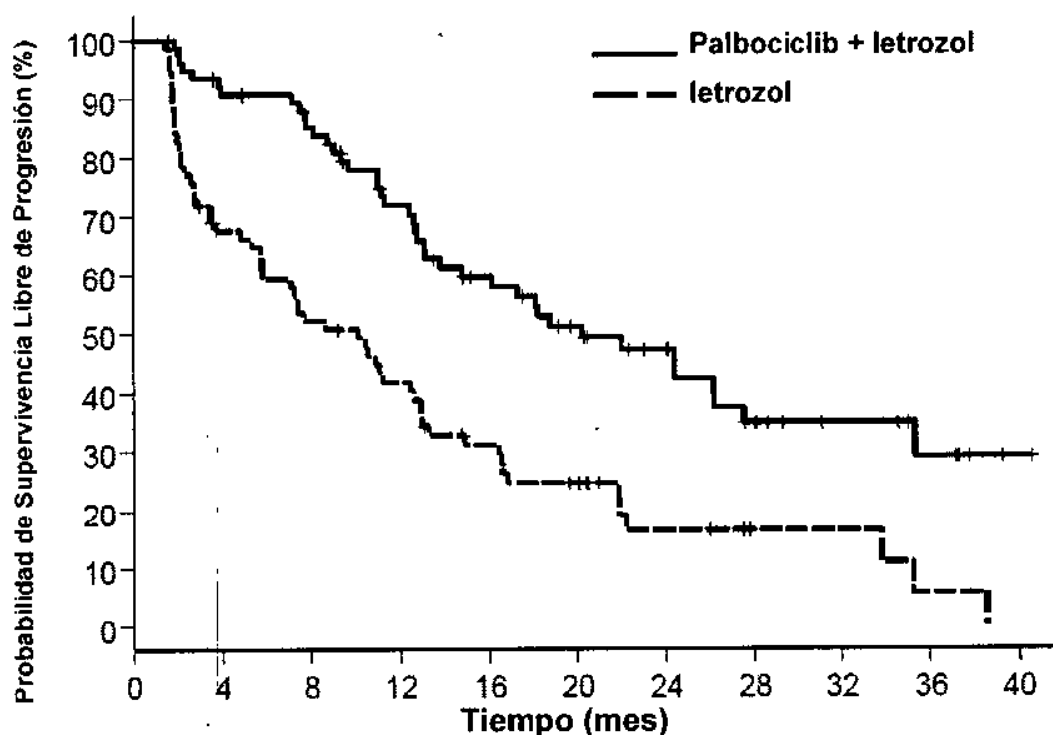
pacientes con enfermedad medible, en base a la evaluación del investigador, fue más alta en el grupo de **VALITEN** más letrozol que en el grupo de letrozol solo (55,4% frente a 39,4%). Al momento del análisis final de la SLP, los datos de sobrevida global (SG) no eran maduros, con el 37% de los eventos.

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

	<b>PALBOCICLIB + Letrozol (N=84)</b>	<b>Letrozol (N=81)</b>
<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%)	20.0 (13.8 – 27.5)	10.2 (5.7 – 12.6)

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes

**Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida 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: PALBOCICLIB 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 VALITEN 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 **PALBOCICLIB** 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 metástasis visceral. Se administró **PALBOCICLIB** 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 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.

Las pacientes reclutadas 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*.

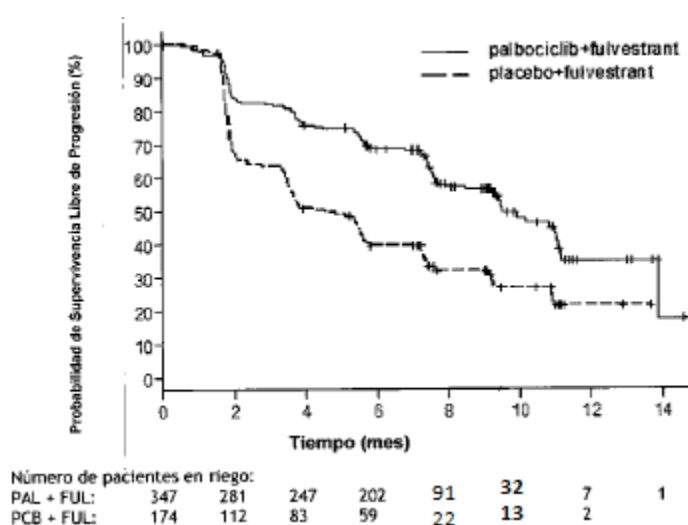
Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos de pacientes según el sitio de la enfermedad, la sensibilidad a la terapia hormonal previa y el estado menopáusico. La evaluación confirmada por el investigador de la tasa de respuesta objetiva en pacientes con enfermedad medible fue de 24,6% en el grupo **PALBOCICLIB** más fulvestrant y 10,9% en el grupo de placebo más fulvestrant. La duración de la respuesta en el grupo **PALBOCICLIB** 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)**

	<b>PALBOCICLIB + Fulvestrant (N=347)</b>	<b>Placebo + Fulvestrant (N=174)</b>
<b>Sobrevida Libre de Progresión (SLP)</b>		
Número de eventos de SLP (%)	145 (41,8%)	114 (65,5%)
Cociente de riesgo (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)**



## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis recomendada y esquema

La dosis recomendada de **PALBOCICLIB** 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. **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB aproximadamente** a la misma horacada 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 **PALBOCICLIB** 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.

Las mujeres pre/peri-menopáusicas tratadas con la combinación de **PALBOCICLIB** 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 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 VALITEN 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> Esperar para iniciar VALITEN, repetir el hemograma completo una semana más tarde. Cuando se recupere a un grado $\leq 2$ , comenzar el siguiente ciclo a la misma dosis <u>Día 14 de los dos primeros ciclos:</u> Continuar con VALITEN a la dosis usual hasta completar el ciclo. Repetir hemograma completo el día 21. 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 $\geq 38,5^\circ$ C y/o infección	Suspenda VALITEN hasta la recuperación a un grado $\leq 2$ . Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4	Suspenda VALITEN hasta la recuperación a un grado $\leq 2$ . 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 **PALBOCICLIB** a 75 mg una vez al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, aumente la dosis de **PALBOCICLIB** (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**

#### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis**

Pueden producirse EPI y / o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratadas con Palbociclib cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), el 1,4% de las pacientes tratadas con Palbociclib tuvieron EPI / neumonitis de cualquier grado; el 0,1% tuvo grado 3 y no se informaron casos de grado 4 o mortales. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con informes de muertes.

Monitoree a las pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que han desarrollado EPI / neumonitis, interrumpa Palbociclib inmediatamente y evalúe a la paciente. Suspenda permanentemente Palbociclib en pacientes con EPI grave o neumonitis.

#### **Mielosupresión**

##### **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 Palbociclib más letrozol en el Estudio 1 y en un 66% de pacientes recibiendo Palbociclib más fulvestrant 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*).

Los tipos de infecciones / infestaciones observados para aquellos que se informó que tenían las infecciones concomitantes (38%) fueron principalmente de Grado 1 o 2 sin casos de Grado 4 o 5. Las más frecuentes fueron Infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, bronquitis, faringitis, sinusitis y rinitis).

Se ha notificado neutropenia febril en el 0,9 % de los pacientes que recibieron Palbociclib en combinación con fulvestrant y en el 2,1 % de los pacientes que recibieron palbociclib en combinación con letrozol. Se ha notificado neutropenia febril en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron Palbociclib en todo el programa clínico global. 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.

Dada la baja proporción de interrupciones permanentes, se puede suponer que la neutropenia se puede tratar con medidas como reducciones de dosis e interrupciones de dosis. Basado en datos acumulados y "por duración del tratamiento" proporcionados por el solicitante, tampoco hay indicios de una toxicidad acumulativa de palbociclib con respecto a la neutropenia o neutropenia febril. La neutropenia febril continuará

siendo monitoreada en estudios clínicos en curso y en el PGR (Riesgos identificados importantes de mielosupresión)

Controle el hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con **PALBOCICLIB** 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*).

### **Trombocitopenia / Anemia:**

Por tanto, la adición de palbociclib a letrozol o fulvestrant se asocia con un incremento significativo de la tasa de eventos de mielosupresión, principalmente neutropenia grado 3, que lleva a una alta proporción de pacientes con interrupciones temporales del tratamiento, así como retraso o reducción de la dosis. Este tipo de toxicidad es muy frecuente en la práctica clínica habitual de la Oncología y es de fácil manejo, especialmente dado el bajo riesgo de infecciones neutropénicas.

La toxicidad de ribociclib y palbociclib fue muy similar. En general, los efectos adversos han sido predominantemente hematológicos, siendo las únicas diferencias significativas el riesgo de anemia y trombocitopenia de alto grado que es menor en el ribociclib. Sin embargo, el ribociclib se ha asociado a un mayor riesgo de vómitos y alopecia de alto grado en comparación con palbociclib, así como a un mayor riesgo de prolongación del intervalo Q-T.

### **Tromboembolismo Pulmonar**

Se ha informado tromboembolismo pulmonar en una tasa más elevada de pacientes tratadas con **PALBOCICLIB** más letrozol en el Estudio 1 (5%) y en pacientes tratadas con **PALBOCICLIB** 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.

### **Prolongación del Intervalo QT**

A partir de observaciones no clínicas, se determinó el potencial de Palbociclib para la prolongación del intervalo QT y los efectos hemodinámicos identificados a partir de ensayos in vitro y / o estudios cardiovasculares en perros in vivo. Además, las relaciones entre exposición y respuesta a Palbociclib para los criterios de valoración del ECG (intervalos RR y QTc) fueron desarrollados utilizando datos de los estudios 1001, 1002 y 1003. Las relaciones exposición-respuesta para RR y QTc Los intervalos se describieron mediante modelos lineales de efectos mixtos, no indicaron ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca de Palbociclib y una relación QT-exposición bastante plana. Ninguno de los pacientes del grupo experimental tuvo QTcF post-basal de  $\geq 500$  msec. Sin TEAE de síncope, paro cardíaco, convulsiones, muerte súbita, muerte, Torsade de pointes, ventricular se han notificado fibrilación, aleteo ventricular y taquicardia ventricular. Desde la perspectiva clínica, las observaciones del estudio 1003 y 1023 no revelan ninguna causalidad clara entre Prolongación del intervalo QT y adición de palbociclib a letrozol o fulvestrant.

### **Subestudio de QTc**

El estudio 1008 incluyó un subestudio de análisis de QTc que se realizó como evaluación definitiva de la prolongación del QTc para el programa palbociclib.

### **Conclusiones del subestudio de análisis QTc**

En la población de análisis de QTc, QTcS fue el mejor factor de corrección para tener en cuenta el efecto de la frecuencia cardíaca en QT intervalo, seguido de QTcF y QTcB. –

En la población de análisis de QTc, ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento tuvo una media absoluta post-basal QTcS máximo o QTcF  $\geq 500$  msec o un aumento del valor inicial de QTcS o QTcF  $\geq 60$  msec durante el período de evaluación intensiva de QTc. - Un análisis de efectos aleatorios de los datos de QTc en la población de análisis de QTc demostró que los límites superiores del IC del 95% unilateral para el cambio medio desde la línea de base con coincidencia de tiempo del reloj para QTcS y QTcF fueron todos  $< 8$  msec en todos los puntos de tiempo en el período de evaluación QTc.

Por lo tanto, no se encontró ninguna indicación de un efecto de prolongación del intervalo QT en este subestudio del intervalo QT en el Estudio 1008 / PALOMA-2, previsto como la evaluación definitiva de la prolongación del intervalo QT para el programa palbociclib. Desde el punto de vista de la farmacocinética, el riesgo de lograr una exposición cuatro veces superior a la exposición normal (es decir, la exposición nivel donde un estudio preclínico indicó una señal QT) parece bajo, sin embargo, teóricamente posible, pero poco probable; los escenarios incluyen:

- Inhibición concomitante de las enzimas CYP3A4 y SULT2A1 responsables principales de la eliminación. (No se espera que la inhibición de solo uno conduzca a un aumento de 4 veces en la exposición)
- Insuficiencia hepática grave (se solicita PAM)
- Variabilidad normal, considerada improbable para lograr un aumento de exposición 4 veces mayor.



La prolongación del intervalo QT se incluye en el PGR como un riesgo potencial importante.

### **Toxicidad Embrionofetal**

En base a los hallazgos en estudios con animales y al mecanismo de acción, **PALBOCICLIB** 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 embrionofetal a exposiciones maternas 24 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 **PALBOCICLIB** y al menos por 3 semanas después de la última dosis (Ver *ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

### **Hiper glucemia / Diabetes**

En la parte de Fase 2 del estudio 1003, un paciente del grupo experimental experimentó hiper glucemia que se consideró no relacionada con el tratamiento. En el estudio 1023, un total de tres pacientes (0,9%) en el brazo experimental y dos pacientes (1,2%) en el brazo de control experimentó hiper glucemia.

La hiper glucemia se propuso como riesgo potencial importante en el PGR. Además se agregó la monitorización prospectiva de la hemoglobina A1c para caracterizar si palbociclib afecta el metabolismo de la glucosa. No se dispone de datos de hemoglobina A1c para informar a la fecha.

### **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 **PALBOCICLIB**. Si no se puede evitar la coadministración de **PALBOCICLIB** con un inhibidor potente de CYP3A, reduzca la dosis de **PALBOCICLIB** (Ver *POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

Agentes que Pueden Disminuir las Concentraciones Plasmáticas de Palbociclib

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

La coadministración de un inductor potente del CYP3A (rifampicina) disminuyó la exposición plasmática del Palbociclib en sujetos sanos en un 85%. Evite la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (p. ej. fenitoína, rifampicina, carbamazepina, 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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, **PALBOCICLIB** 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 24 veces la exposición clínica humana según el AUC. Asesore a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. 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 embriofetal 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 **PALBOCICLIB**, recomiende a las mujeres en período de lactancia discontinuar el amamantamiento durante el tratamiento con **PALBOCICLIB** y por lo menos 3 semanas después de la última dosis.

## Mujeres y Hombres en Edad Fértil

### Anticoncepción

#### Mujeres

**PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB**, y hasta 3 meses luego de la última dosis.

### Infertilidad

#### Hombres

En base a los estudios en animales, **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** en pacientes pediátricos.

## Uso Geriátrico

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

### **Insuficiencia hepática**

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 40 pacientes presentaban insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN, o bilirrubina total  $> 1,0-1,5 \times$  ULN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición a palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total  $> 1,5 \times$  ULN y cualquier valor de AST).

### **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 ml/min  $\leq$  CrCl  $<$  90 ml/min) y 29, deterioro de la función renal moderado (30 ml/min  $\leq$  CrCl  $<$  60 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*).

### **Insuficiencia renal**

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 73 pacientes presentaban insuficiencia renal leve (60 ml/min  $\leq$  CrCl  $<$  90 ml/min) y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal moderada (30 ml/min  $\leq$  CrCl  $<$  60 ml/min), la insuficiencia renal leve y modera no tuvieron ningún efecto sobre la exposición a palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

Las reducciones de las dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado se produjeron en el 36% de las pacientes que recibieron **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** más letrozol y en 2 de 77 (3%) pacientes que recibieron letrozol solo. Las

reacciones adversas que provocaron la discontinuación en pacientes que recibieron **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** más letrozol (55%), en comparación con el grupo de letrozol solo (34%). Se ha informado neutropenia febril en el programa clínico de **PALBOCICLIB**, 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 **PALBOCICLIB** más letrozol o letrozol solo en el Estudio 1 se detallan en la *Tabla 6 y 7*.

**Tabla 6. Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en Estudio 1**

Reacción Adversa	PALBOCICLIB más Letrozol (N=83)			Letrozol solo (N=77)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
IRS <sup>a</sup>	31	1	0	18	0	0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
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
<b>Trastornos metabólicos y alimentarios</b>						
Disminución del apetito	16	1	0	7	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía periférica <sup>b</sup>	13	0	0	5	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Epistaxis	11	0	0	1	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
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
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>						
Alopecia	22 <sup>d</sup>	N/A	N/A	3 <sup>e</sup>	N/A	N/A
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>						
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

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

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

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

Anormalidad de Laboratorio	PALBOCICLIB más Letrozol (N=83)			Letrozol solo (N=77)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
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 2: PALBOCICLIB 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 **PALBOCICLIB** (125 mg/día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant. Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 **PALBOCICLIB** 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 VALITEN más fulvestrant fueron infecciones (3%), pirexia (1%), neutropenia (1%) y embolismo pulmonar (1%).

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

**Tabla 8. Reacciones Adversas en Estudio 2**

Reacción Adversa	PALBOCICLIB más Fulvestrant (N=345)			Placebo más Fulvestrant (N=172)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones <sup>a</sup>	47	3	1	31	3	0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
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
<b>Trastornos oculares</b>						
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
<b>Trastornos metabólicos y alimentarios</b>						
Disminución del apetito	16	1	0	8	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea	26	1	0	8	1	0
Disgeusia	7	0	0	3	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y alimentarios</b>						
Epistaxis	7	0	0	2	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
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
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>						
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
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>						
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	PALBOCICLIB más Fulvestrant (N=345)			Placebo más Fulvestrant (N=172)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
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 **VALITEN**. El tratamiento de la sobredosis de **VALITEN** 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

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

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

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

### CONSERVACIÓN

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

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

### Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE ROTULOS

### Envase primario. Etiqueta

VALITEN

**PALBOCICLIB 75 mg  
CÁPSULAS**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

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

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Vía de administración:** Oral.

LOTE:

VENCIMIENTO:

#### **CONSERVACIÓN:**

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

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

#### **Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborador: Laboratorio Eczane Pharma S.A - Laprida 43, CABA



DURANTE Lorena Natalia  
Contenido: 21 cápsulas.  
CUIL 27225819705

JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase primario. Etiqueta**

**VALITEN**

**PALBOCICLIB 100 mg  
CÁPSULAS**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

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

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Vía de administración:** Oral.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

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

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

**Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborador: Laboratorio Eczane Pharma S.A - Laprida 43, CABA



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705  
Contenido: 21 cápsulas.

JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase primario. Etiqueta**

**VALITEN**

**PALBOCICLIB 125 mg  
CÁPSULAS**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

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

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

**Vía de administración:** Oral.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**CONSERVACIÓN:**

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

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

**Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborador: Laboratorio Eczane Pharma S.A - Laprida 43, CABA



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705  
Contenido: 21 cápsulas.

JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE ROTULOS**

### **Envase secundario**

**VALITEN**

**PALBOCICLIB 75 mg  
CÁPSULAS**

Venta bajo receta archivada

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

### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

Palbociclib 75 mg.

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

LOTE:

VENCIMIENTO:

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** OraL

### **CONSERVACIÓN:**

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

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

### **Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborador: Laboratorio Eczane Pharma S,A - Laprida 43, CABA

**Contenido:** 21 cápsulas.



DURANTE Lorena Natalia  
JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



JUAREZ Miriam Patricia  
DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE ROTULOS**

### **Envase secundario**

**VALITEN**

**PALBOCICLIB 100 mg  
CÁPSULAS**

Venta bajo receta archivada

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

### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

Palbociclib 100 mg.

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

LOTE:

VENCIMIENTO:

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** OraL

### **CONSERVACIÓN:**

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

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

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

### **Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborador: Laboratorio Eczane Pharma S,A - Laprida 43, CABA

**Contenido:** 21 cápsulas.



DURANTE Lorena Natalia  
JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



JUAREZ Miriam Patricia  
DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase secundario**

**VALITEN**

**PALBOCICLIB 125 mg  
CÁPSULAS**

Venta bajo receta archivada

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

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

Palbociclib 125 mg.

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

LOTE:

VENCIMIENTO:

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** OraL

**CONSERVACIÓN:**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:...

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Fecha de última revisión: ...../...../.....

**Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborador: Laboratorio Eczane Pharma S,A - Laprida 43, CABA

**Contenido:** 21 cápsulas.



DURANTE Lorena Natalia  
JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 271225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 271225819705



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

9 de febrero de 2021

**DISPOSICIÓN N° 1024**

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

**CERTIFICADO N° 59388**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000219-18-2**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
PALBOCICLIB 75 mg - CAPSULA DURA	664868
PALBOCICLIB 100 mg - CAPSULA DURA	664855
PALBOCICLIB 125 mg - CAPSULA DURA	664871



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

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

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

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

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1070AAI), CABA

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

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 09 DE FEBRERO DE 2021.-

## DISPOSICIÓN N° 1024

### ANEXO

# CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) CERTIFICADO N° 59388

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

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

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

#### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VALITEN

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

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

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

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

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

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

PALBOCICLIB 100 mg
--------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

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

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CON TAPA CONTENIENDO 21 CÁPSULAS DURAS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CON UN FRASCO PEAD CONTENIENDO 21 CÁPSULAS DURAS.

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA ENTRE 20° C Y 25° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica:

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VALITEN 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.

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

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

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

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

##### b) Acondicionamiento primario:

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

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

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

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

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

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

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

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

LABORATORIOS ASPEN S.A	5731/09	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------------------	---------	------------------	----------------------------------	------------------------

Nombre comercial: VALITEN

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

PALBOCICLIB 75 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

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

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CON TAPA CONTENIENDO 21 CÁPSULAS DURAS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CON UN FRASCO PEAD CONTENIENDO 21 CÁPSULAS DURAS.

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA ENTRE 20° C Y 25° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica:

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VALITEN 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.

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

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

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

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

##### b)Acondicionamiento primario:

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

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

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

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

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

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

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

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A	5731/09	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: VALITEN

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 125 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

PALBOCICLIB 125 mg

**Excipiente (s)**

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

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

## SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CON TAPA CONTENIENDO 21 CÁPSULAS DURAS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CON UN FRASCO PEAD CONTENIENDO 21 CÁPSULAS DURAS.

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA ENTRE 20° C Y 25° C.

## FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica:

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VALITEN 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.

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

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

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

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

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

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

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

## Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

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

### b) Acondicionamiento primario:

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

### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A	5731/09	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000219-18-2



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

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

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

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

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

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



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

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

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

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

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

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

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