



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5133-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 21 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002736-18-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002736-18-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada IBRANCE / PALBOCICLIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PALBOCICLIB 75,000 mg – 100,000 mg – 125,000 mg; aprobada por Certificado N° 57.848.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IBRANCE / PALBOCICLIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PALBOCICLIB 75,000 mg – 100,000 mg – 125,000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-15948987-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.848, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002736-18-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.21 09:29:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.21 09:29:02 -0300'

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
IBRANCE Cápsulas

Página 1 de 19

IBRANCE PALBOCICLIB Cápsulas

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: L01XE33.

INDICACIONES

IBRANCE está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa;
- en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa

En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Palbociclib es un inhibidor altamente selectivo y reversible de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y las CDK4/6 son factores en los que confluyen múltiples vías de señalización que conducen a la proliferación celular.

Propiedades farmacodinámicas

A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Los ensayos con palbociclib en un panel de líneas celulares de cáncer de mama caracterizadas molecularmente, revelaron una alta actividad frente a los cánceres de mama luminales, en particular los cánceres de mama positivos para ER. En líneas celulares estudiadas, la pérdida del retinoblastoma (Rb), se asoció con una pérdida de actividad de palbociclib. Se proporcionan los datos clínicos disponibles en la sección de eficacia clínica y seguridad (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Los análisis del mecanismo de acción revelaron que la combinación de palbociclib con antiestrógenos aumentó la reactivación del Rb mediante la inhibición de la fosforilación de Rb, dando lugar a la reducción de la vía de señalización de E2F y la interrupción del crecimiento. Los estudios *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo para ER derivado de un paciente (HBCx-34) mostraron que la combinación de palbociclib y letrozol aumenta la inhibición de la fosforilación de Rb, la vía de señalización descendente y el crecimiento del tumor dependiente de la dosis. Hay estudios en marcha en muestras de tumor fresco, para investigar la importancia de la expresión de Rb en la actividad de

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



palbociclib.

Electrofisiología Cardíaca

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

Eficacia clínica y seguridad

Estudio fase 3 aleatorizado PALOMA-2: IBRANCE en combinación con letrozol

La eficacia de palbociclib en combinación con letrozol frente a letrozol con placebo se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para ER, negativo para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada.

Un total de 666 mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al brazo de palbociclib con letrozol o al brazo de placebo con letrozol, y estratificadas según la localización de la enfermedad (visceral frente a no visceral), el intervalo de tiempo libre de enfermedad desde el final del tratamiento (neo) adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad (metastásica *de novo* frente a ≤ 12 meses frente a > 12 meses), y por el tipo de tratamiento (neo) adyuvante previo contra el cáncer (hormonoterapia previa frente a ninguna hormonoterapia previa). Las pacientes con afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento.

Las pacientes estaban distribuidas de forma proporcionada entre el brazo de palbociclib con letrozol y el brazo de placebo con letrozol según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 62 años (intervalo de 28 a 89 años); el 48,3% de las pacientes había recibido quimioterapia y el 56,3% había recibido tratamiento antihormonal (neo) adyuvante antes del diagnóstico de cáncer de mama avanzado, mientras que el 37,2% de las pacientes no había recibido tratamiento sistémico (neo) adyuvante previo. La mayoría de las pacientes (97,4%) tenía enfermedad metastásica al inicio del estudio, el 23,6% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea y el 49,2% de las pacientes tenía enfermedad visceral.

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

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

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

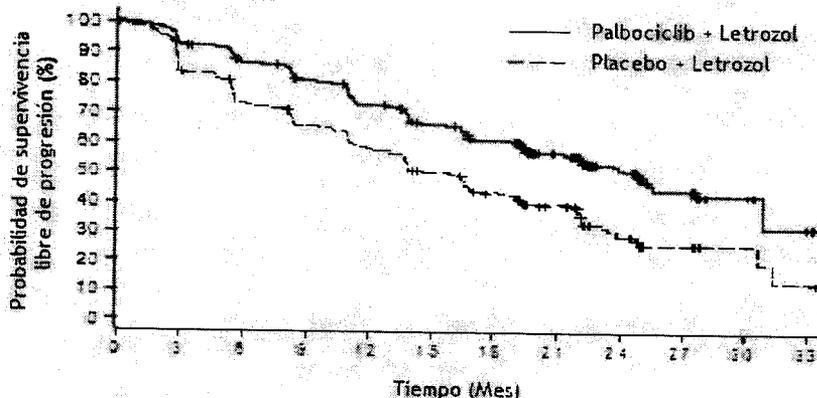
Maña Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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

	Fecha de corte de 26 de febrero 2016	
	IBRANCE con letrozol (N=444)	Placebo con letrozol (N=222)
Supervivencia libre de progresión		
Evaluación del investigador, número de eventos (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,576 (0,46; 0,72), p<0,000001	
Revisión radiográfica independiente, número de eventos (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,653 (0,505; 0,84), p=0,000532	
Variables secundarias de eficacia (evaluación del investigador)		
TRO [% (IC del 95%)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)
TRO (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)
TBC [% (IC del 95%)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; TBC = tasa de beneficio clínico
Los resultados de los criterios de valoración secundarios se basan en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.

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



Número de paciente en riesgo

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

PAL = palbociclib; LET = letrozol; PCB = placebo

Se realizó una serie de análisis de la SLP en subgrupos pre-especificados según los factores pronósticos y las características basales para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, en todos los subgrupos de pacientes individuales

María Cecilia Lezcano
Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



definidos por factores de estratificación y características basales. Esto fue evidente en el caso de las pacientes con metástasis viscerales (HR del 0,67 [IC del 95%: 0,50; 0,89], mediana de supervivencia libre de progresión [mSLP] 19,2 meses frente a 12,9 meses) o sin metástasis viscerales (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,34; 0,67], mSLP No estimable [NE] frente a 16,8 meses) y en las pacientes con solo enfermedad ósea (HR del 0,36 [IC del 95%: 0,22; 0,59], mSLP NE frente a 11,2 meses) (HR del 0,65 [IC del 95%: 0,51; 0,84], mSLP 22,2 meses frente a 14,5 meses). De la misma manera, se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con letrozol, en 512 pacientes con tumores con resultado positivo en la expresión de la proteína del Rb por inmunohistoquímica (IHQ) (HR del 0,531 IC del 95%: 0,42; 0,68], mSLP 24,2 meses frente a 13,7 meses). La reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, no fue estadísticamente significativa, en las 51 pacientes cuyos tumores mostraron un resultado negativo para la expresión de la proteína del Rb por IHQ (HR del 0,675 [IC del 95%: 0,31; 1,48], mSLP NE frente a 18,5 meses).

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

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

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	IBRANCE con letrozol (N=214)	Placebo con letrozol (N=110)	IBRANCE con letrozol (N=230)	Placebo con letrozol (N=112)
TRO [% (IC del 95%)]	58,9 (52,0; 65,5)	45,5 (35,9; 55,2)	34,8 (28,6; 41,3)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, Mediana [meses (rango)]	5,4 (2,0; 19,5)	4,1 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1; 27,8)	5,45 (2,6; 22,3)

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

Estudio fase 3 aleatorizado PALOMA-3: IBRANCE en combinación con fulvestrant

La eficacia de palbociclib en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant con placebo se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para HR, negativo para HER2 localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto (neo) adyuvante o metastásico.

Un total de 521 mujeres pre, peri y posmenopáusicas cuya enfermedad había progresado durante o en los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante, o durante o en el mes siguiente a la hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al brazo de palbociclib con fulvestrant o al brazo de placebo con fulvestrant, y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusicas frente a posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina. Las pacientes con afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, empeoramiento sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los grupos de tratamiento.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Las pacientes estaban distribuidas de forma proporcionada entre el brazo de palbociclib con fulvestrant y el brazo de placebo con fulvestrant según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (intervalo de 29 a 88 años). En cada brazo de tratamiento la mayoría de las pacientes eran de raza blanca, tenían sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa y eran posmenopáusicas. Aproximadamente el 20% de las pacientes eran pre/perimenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de las pacientes en cada brazo de tratamiento había recibido un régimen de quimioterapia previo para su diagnóstico primario. Más de la mitad (62%) tenía una capacidad funcional ECOG de 0, el 60% tenía metástasis viscerales, y el 60% había recibido más de 1 tratamiento hormonal previo para su diagnóstico primario.

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

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

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

Tabla 3. Resultados de eficacia - Estudio PALOMA-3 (evaluación del investigador, población con intención de tratar)

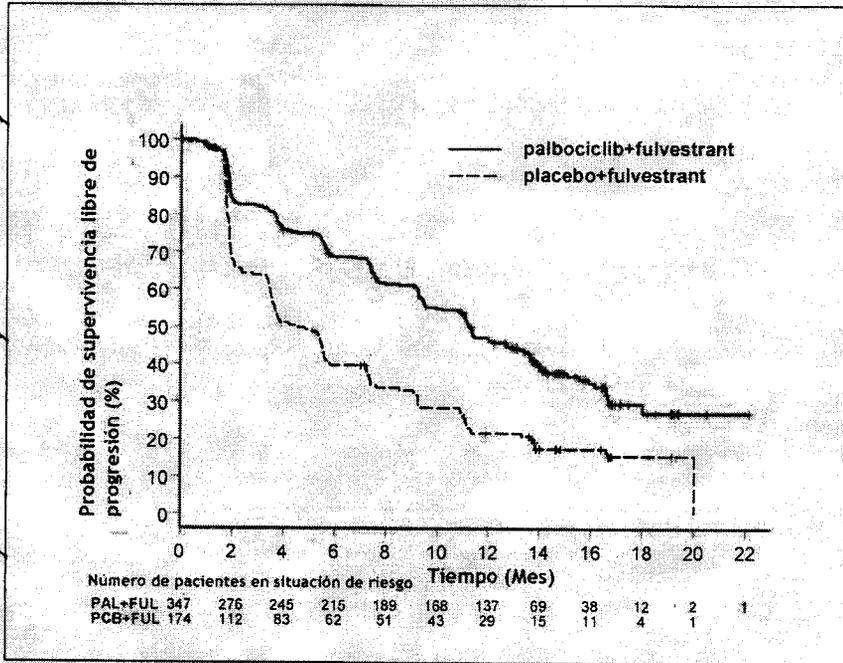
	Análisis actualizado (Fecha de corte de 23 de octubre de 2015)	
	IBRANCE con fulvestrant (N = 347)	Placebo con fulvestrant (N = 174)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [meses (IC del 95%)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p	0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$	
Variables secundarias de eficacia*		
TRO [% (IC del 95%)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
TRO (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
TBC [% (IC del 95%)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; TBC = tasa de beneficio clínico; SLP = supervivencia libre de progresión.

Los resultados de los criterios de valoración secundarios se basan en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) - Estudio PALOMA -3

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.



PAL = palbociclib; LET = letrozol; PCB = placebo

Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con fulvestrant en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales. Esto fue evidente en el caso de las mujeres pre/perimenopáusicas (HR del 0,46 [IC del 95%: 0,28; 0,75]) y mujeres posmenopáusicas (HR del 0,52 [IC del 95%: 0,40; 0,66]) y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR del 0,50 [IC del 95%: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa en la enfermedad metastásica, tanto con 0 (HR del 0,59 [IC del 95%: 0,37; 0,93]), como 1 (HR del 0,46 [IC del 95%: 0,32; 0,64]), como 2 (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,30; 0,76]), o ≥ 3 líneas (HR del 0,59 [IC del 95%: 0,28; 1,22]). Medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral - Estudio PALOMA-3 (población con intención de tratar)

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	IBRANCE con fulvestrant (N=206)	Placebo con fulvestrant (N=105)	IBRANCE con fulvestrant (N=141)	Placebo con fulvestrant (N=69)
TRO [% (IC del 95%)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

N=número de pacientes; IC = intervalo de confianza; TRO = Tasa de respuesta objetiva basada en las respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1; TTR=tiempo hasta la primera respuesta del tumor.

Los síntomas notificados por las pacientes fueron evaluados utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y su módulo para el cáncer de

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



mama (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo de palbociclib con fulvestrant y 166 pacientes en el brazo tratado únicamente con fulvestrant completaron el cuestionario al inicio del estudio y al menos en una visita posterior al inicio del estudio.

El tiempo hasta el deterioro se definió de antemano como el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la primera aparición de ≥ 10 puntos de incremento en la puntuación de los síntomas de dolor respecto al valor basal. La adición de palbociclib a fulvestrant dio lugar a una mejora de los síntomas al retrasar significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas de dolor en comparación con el tratamiento con placebo con fulvestrant (mediana de 8,0 meses frente a 2,8 meses; HR de 0,64 [IC del 95% 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La C_{max} media de palbociclib se alcanza generalmente entre 6 y 12 horas tras la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta media de palbociclib después de una dosis por vía oral de 125 mg es del 46%. En el rango de administración de 25 mg a 225 mg, el área bajo la curva (ABC) y la C_{max} suelen aumentar proporcionalmente con la dosis. El estado estacionario se alcanzó en un plazo de 8 días después de la administración repetida una vez al día. Con la administración diaria repetida, palbociclib se acumula con una tasa media de acumulación del 2,4 (intervalo de 1,5 a 4,2).

Efecto de los alimentos

En aproximadamente el 13% de la población en condiciones de ayuno, la absorción y la exposición a palbociclib fueron muy bajas. La ingesta de alimentos aumentó la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población en un grado clínicamente relevante. En comparación con palbociclib administrado en condiciones de ayuno durante la noche, el ABC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aumentaron con la ingesta de comida 1 hora antes y 2 horas después de la administración de palbociclib en un 21% y un 38% cuando se administró con alimentos ricos en grasas, en un 12% y un 27% cuando se administró con alimentos bajos en grasa, y en un 13% y un 24% cuando se administró con alimentos moderados en grasas. Además, la ingesta de alimentos redujo significativamente la variabilidad interindividual e intraindividual de la exposición a palbociclib. Sobre la base de estos resultados, palbociclib se debe tomar con alimentos (ver sección Posología y forma de administración).

Distribución

La unión de palbociclib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue aproximadamente del 85% e independiente de la concentración. La media de la fracción libre (FL) de palbociclib en el plasma humano *in vivo* aumentó progresivamente con el empeoramiento de la función hepática. No hubo una progresión evidente en la media de la FL de palbociclib en el plasma humano *in vivo* con el empeoramiento de la función renal. *In vitro*, la captación de palbociclib por los hepatocitos humanos se produjo fundamentalmente por difusión pasiva. Palbociclib no es sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que palbociclib sufre un extenso metabolismo hepático en humanos. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 125 mg de [^{14}C] palbociclib a humanos, las principales vías metabólicas primarias de palbociclib incluyeron la oxidación y la sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. Palbociclib fue la principal sustancia derivada del fármaco circulante en el plasma.

La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y enzimas

María Cecilia Letcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucradas en el metabolismo de palbociclib.

Eliminación

La media geométrica aparente de la eliminación (CL/F) oral de palbociclib fue de 63 l/h y la media de la semivida de eliminación plasmática fue de 28,8 horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. En 6 varones sanos a quienes se les administró una única dosis por vía oral de [¹⁴C] palbociclib, se recuperó una mediana del 92% de la dosis radiactiva total administrada en un plazo de 15 días; la principal vía de excreción fueron las heces (74% de la dosis), mientras que el 17% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción de palbociclib inalterado en las heces y la orina fue del 2% y del 7% de la dosis administrada, respectivamente.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6, y no es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 o 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir la actividad del transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) a concentraciones clínicamente relevantes.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer (50 varones y 133 mujeres, con edades entre los 22 y 89 años, y con un peso corporal entre los 38 y 123 kg), el sexo no tuvo ningún efecto sobre la exposición a palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron ningún efecto clínico importante sobre la exposición a palbociclib.

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función hepática indican que la exposición a palbociclib libre (ABC_{inf} libre) disminuyó en un 17% en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y aumentó en un 34% y un 77% en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. La exposición máxima a palbociclib libre (C_{max} libre) aumentó un 7%, 38% y 72% para la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 40 pacientes presentaban insuficiencia hepática leve según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de los EEUU (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad (ULN) y aspartato aminotransferasa (AST) > ULN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × ULN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de palbociclib.

Insuficiencia renal

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función renal indican que la exposición a palbociclib total (ABC_{inf}) aumentó un 39%, 42% y 31% con insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) y grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). La exposición máxima a palbociclib (C_{max}) aumentó en un 17%, 12% y 15% para la insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 73 pacientes presentaban insuficiencia renal leve y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



moderada, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieran hemodiálisis.

Etnia

En un estudio farmacocinético llevado a cabo en voluntarios sanos, los valores de ABC_{inf} y C_{max} de palbociclib fueron un 30% y 35% más elevados, respectivamente, en los sujetos japoneses que en los sujetos no asiáticos tras una única dosis oral. Sin embargo, este hallazgo no se repitió de manera sistemática en los estudios posteriores llevados a cabo en pacientes japonesas o asiáticas con cáncer de mama tras múltiples dosis. Según un análisis de los datos farmacocinéticos, de seguridad y eficacia acumulados de todas las poblaciones asiáticas y no asiáticas, no se considera necesario un ajuste de dosis en base a la raza asiática.

ABC

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

En estudios en ratas y perros de hasta 39 semanas de duración, los hallazgos principales sobre órganos diana de relevancia potencial para humanos, incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductores masculinos. En estudios ≥ 15 semanas de duración en ratas los efectos sobre el metabolismo 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 ABC. 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 ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en la C_{max} . 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.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con palbociclib.

Genotoxicidad

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

Palbociclib indujo micronúcleos a través de un mecanismo aneugénico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho a dosis ≥ 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 ABC.

Alteración de la fertilidad

Palbociclib no afectó al apareamiento o la fertilidad en ratas hembra a ninguna de las dosis analizadas de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC), y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductores femeninos en estudios toxicológicos de dosis repetidas de hasta 300 mg/kg/día en ratas y 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 5 y 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC, respectivamente).

Se considera que palbociclib puede afectar la función reproductora y la fertilidad en varones humanos de acuerdo con los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal incluían una disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, menor motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción. Estos hallazgos se observaron en ratas y/o perros con exposiciones ≥ 7 veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica en humanos basada en el ABC, respectivamente. Se observó

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
IBRANCE Cápsulas

Página 10 de 19

reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en ratas y perros después de un período sin tratamiento de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos en los órganos reproductores masculinos, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a los niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición humana clínica basada en el ABC.

Toxicidad para el desarrollo

Palbociclib es un inhibidor reversible de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, que participan en la regulación del ciclo celular. Por lo tanto, puede existir riesgo de daños en el feto si se usa durante el embarazo. Palbociclib fue fetotóxico en animales gestantes. En ratas se observó un aumento de la incidencia de variación esquelética (aumento de la incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical) a ≥ 100 mg/kg/día. En ratas se observó la reducción del peso fetal a una dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg/día (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC), y en conejos se observó un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas, incluidas pequeñas falanges en la extremidad anterior, a una dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día (4 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). La exposición real del feto y la transferencia a través de la placenta no se han examinado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Dosis recomendada y esquema

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

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

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

Las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la LHRH antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de palbociclib y fulvestrant, de acuerdo con las prácticas clínicas standard vigente.

Se debe recomendar a las pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si la paciente vomita u olvida una dosis, ese día no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual.

Modificación de la Dosis

Se recomienda modificar la dosis de IBRANCE según la seguridad y tolerabilidad individual.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción/el retraso y/o la reducción de la dosis temporalmente, o la interrupción permanente del tratamiento según los esquemas de reducción de dosis que aparecen en las tablas 5, 6 y 7 (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de uso y REACCIONES ADVERSAS).

Tabla 5. Modificación de la dosis recomendada para IBRANCE debido a reacciones adversas

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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

* Interrumpir el tratamiento si se requiere reducir la dosis por debajo de 75 mg/día.

Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento con IBRANCE y al principio de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos y de acuerdo a las indicaciones clínicas.

En pacientes que experimentan una neutropenia no superior a grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, se debe monitorizar a partir de entonces cada 3 meses con hemogramas completos, antes del comienzo de cada ciclo y según esté clínicamente indicado.

Antes de tomar IBRANCE se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1.000/mm^3$ y un recuento de plaquetas $\geq 50.000/mm^3$.

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

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis.
Grado 3 ^a	<p>Día 1 del ciclo: Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un grado ≤ 2, comenzar el nuevo ciclo con la <i>misma</i> dosis.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: En caso de grado 3 el día 15, continuar con IBRANCE a la dosis actual hasta completar el ciclo y repetir el hemograma completo el día 22. En caso de grado 4 el día 22, ver la pauta de modificación de la dosis para el grado 4 a continuación.</p> <p>Considerar reducir la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de la neutropenia de grado 3 o neutropenia de grado 3 recurrente el día 1 de los ciclos posteriores.</p>
ANC ^b de Grado 3 (< 1.000 a 500/mm ³) + fiebre $\geq 38,5^\circ C$ y/o infección	En cualquier momento Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4 ^a	En cualquier momento Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

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

- a. La tabla se aplica a todas las reacciones adversas hematológicas, excepto la linfopenia (a menos que se relacione con acontecimientos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).
- b. ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1.500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - < 1.500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1.000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³.

Tabla 7. Administración y modificación de la dosis de IBRANCE - 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 ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico óptimo)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas a: <ul style="list-style-type: none">• Grado ≤ 1• Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis de IBRANCE en pacientes ≥ 65 años (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de IBRANCE en combinación con un inhibidor de la aromatasas en mujeres pre/perimenopáusicas requiere la ablación o supresión ovárica con un agonista de la LHRH dado el mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasas. Palbociclib en combinación con fulvestrant en mujeres pre/perimenopáusicas, solo ha sido estudiado en combinación con un agonista de la LHRH.

Enfermedad visceral crítica

La eficacia y la seguridad de palbociclib no se han estudiado en pacientes con enfermedad visceral crítica (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Alteraciones hematológicas

Se recomienda interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o retrasar el inicio de los ciclos de tratamiento, en pacientes que presenten neutropenia de grado 3 o 4. Se debe realizar una monitorización apropiada (ver secciones Posología y forma de administración y REACCIONES ADVERSAS).

Infecciones

IBRANCE puede predisponer a los pacientes a padecer infecciones debido a que tiene efectos mielosupresores.

En ensayos clínicos aleatorizados se ha notificado una mayor proporción de infecciones en los pacientes tratados con palbociclib, en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador respectivo. Se notificaron infecciones de grado 3 y 4 en el 4,5% y el 0,7% de los pacientes tratados con IBRANCE con cualquier combinación, respectivamente (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrárles un tratamiento médico apropiado (ver sección Posología y forma de administración).

Los médicos deben advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier episodio de fiebre.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad (ver). Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con palbociclib. La administración concomitante únicamente se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos. Si es inevitable la administración concomitante con un inhibidor potente del CYP3A, se debe reducir la dosis de IBRANCE a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de IBRANCE (tras 3-5 semividas del inhibidor) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente del CYP3A (ver).

Maria Cecilia Lozano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
IBRANCE Cápsulas

Página 14 de 19

La administración concomitante de los inductores del CYP3A puede dar lugar a una disminución de la exposición a palbociclib y, en consecuencia, a un riesgo de falta de eficacia. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de palbociclib con inductores potentes del CYP3A4. No se requiere un ajuste de dosis para la administración concomitante de palbociclib con inductores moderados del CYP3A (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Mujeres en edad fértil y sus parejas

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

Lactosa

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de palbociclib

Efectos de los inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib aumentó la exposición total (ABC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) de palbociclib aproximadamente en un 87 % y 34 % respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de palbociclib.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, así como el pomelo o el jugo de pomelo (ver secciones Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de uso).

No se requiere un ajuste de dosis con los inhibidores débiles o moderados del CYP3A.

Efectos de los inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aproximadamente en un 85 % y 70 %, respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de palbociclib.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de uso).

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

Efecto de los agentes reductores de la acidez

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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Asesorada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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

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

Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de palbociclib y midazolam aumentó los valores de ABC_{inf} y C_{max} de midazolam en un 61 % y 37 %, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam en monoterapia.

Puede que se deba reducir la dosis de los sustratos del CYP3A con un índice terapéutico estrecho (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimezida, quinidina, sirolimus y tacrolimus) cuando se administren de manera concomitante con IBRANCE, ya que IBRANCE puede aumentar su exposición.

Interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol

Los datos de interacción farmacológica (DDI) de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama, mostraron que no hubo ninguna interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol cuando los 2 medicamentos se administraron de manera concomitante.

Efecto de tamoxifeno sobre la exposición a palbociclib

Los datos de un estudio DDI en varones sanos indicaron que, cuando una única dosis de palbociclib se administró de manera concomitante con múltiples dosis de tamoxifeno, la exposición a palbociclib fue comparable a cuando se administró palbociclib en monoterapia.

Interacción farmacológica entre palbociclib y fulvestrant

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando ambos medicamentos se administraron de manera concomitante.

Interacción farmacológica entre palbociclib y anticonceptivos orales

No se han realizado estudios DDI entre palbociclib y anticonceptivos orales (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Estudios *in vitro* con transportadores

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

Según los datos obtenidos *in vitro*, palbociclib podría inhibir la captación del transportador de cationes orgánicos OCT1 y, por lo tanto, podría aumentar la exposición a los medicamentos que son sustratos de este transportador (p. ej., metformina).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pizer S.R.L.

ORIGINAL



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS)

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo menstrual (ratas hembra) o el apareamiento y la fertilidad en ratas (macho o hembra) en estudios de reproducción no clínicos. No obstante, no se han obtenido datos clínicos sobre la fertilidad en humanos. Según los hallazgos en los órganos reproductores masculinos (degeneración de los túbulos seminíferos en los testículos, hipospermia epididimal, baja motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción prostática) en estudios de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con palbociclib (ver sección Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad).

Por lo tanto, los hombres deberían considerar la conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de IBRANCE se basa en datos agrupados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con hormonoterapia (N=527 en combinación con letrozol y N=345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para HR y negativo para HER2.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado notificadas en pacientes tratados con palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas de palbociclib más frecuentes ($\geq 2\%$) de grado ≥ 3 fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga e infecciones.

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

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

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 8 se enumeran las reacciones adversas de un conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorizados. La mediana de tiempo del tratamiento con palbociclib obtenida de un conjunto de datos agrupados fue de 12,7 meses.

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

Maria Cecilia Lozano
Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 8 . Reacciones adversas basadas en datos agrupados de 3 estudios aleatorizados (N=872)

Sistema de clasificación de Organos y Sistemas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones:			
<i>Muy frecuentes</i> Infecciones ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
<i>Muy frecuentes</i>			
Neutropenia ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
Leucopenia ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
Anemia ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
Trombocitopenia ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)
<i>Frecuentes</i>			
Neutropenia febril	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
<i>Muy frecuentes</i>			
Apetito disminuido	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso			
<i>Frecuentes</i>			
Disgeusia	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos oculares			
<i>Frecuentes</i>			
Visión borrosa	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Lagrimeo aumentado	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ojo seco	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
<i>Frecuentes</i>			
Epistaxis	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos Gastrointestinales			
<i>Muy frecuentes</i>			
Estomatitis ^g	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Náuseas	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Diarrea	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vómitos	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
<i>Muy frecuentes</i>			
Erupción ^h	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Alopecia	226 (25,9)	ND	ND
<i>Frecuentes</i>			
Piel seca	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
<i>Muy frecuentes</i>			
Fatiga	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
Astenia	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Pirexia	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Exploraciones complementarias			
<i>Frecuentes</i>			
ALT elevada	70 (8,0)	15 (1,7)	1 (0,1)
AST elevada	75 (8,6)	22 (2,5)	0 (0,0)

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; N/A= no aplica

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

Tabla 9. Alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados (N=872)

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

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; N = número de pacientes; N/A = no aplica.

Nota: los resultados de laboratorio se clasifican de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU (CTCAE del NCI) versión 4.0 del grado de gravedad.

* letrozol o fulvestrant

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración de la neutropenia de grado ≥ 3 fue de 7 días en los 3 estudios clínicos aleatorizados.

Se ha notificado neutropenia febril en el 0,9 % de los pacientes que recibieron 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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
IBRANCE Cápsulas

Página 19 de 19

que recibieron palbociclib en todo el programa clínico global.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis con palbociclib se puede producir tanto toxicidad gastrointestinal (p. ej., náuseas, vómitos) como hematológica (p. ej., neutropenia) y se debe proporcionar tratamiento general de soporte.

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

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

PRESENTACIONES

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

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

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Procedencia: Bélgica.

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

En Uruguay:

Importa y representa: Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollati 1474 of. 302 - Montevideo
- DT: QF Laura Conti. Venta bajo receta profesional. En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT, Tel.: 1722

Fecha última revisión:

LPD: 24/Ene/2018

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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apodada Legal
Pfizer S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-15948987-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Abril de 2018

Referencia: prospectos 2736-18-3 Certif 57848

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.12 09:18:31 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.12 09:18:31 -03'00'