



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT 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 autorización para importar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, en las concentraciones de PALBOCICLIB 75,000 mg, PALBOCICLIB 100,000 mg y PALBOCICLIB 125,000 mg, para la especialidad medicinal denominada IBRANCE, certificado N° 57.848.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 4° 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 a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de PALBOCICLIB 75,000 mg, PALBOCICLIB 100,000 mg y PALBOCICLIB 125,000 mg y siendo las fórmulas cualicuantitativas: PALBOCICLIB 75,000 mg, Celulosa microcristalina 227,512 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,750 mg, Crospovidona 22,500 mg, Estearato de magnesio 8,738 mg, Ácido succínico 37,500 mg, Opadry púrpura 15,000 mg; PALBOCICLIB 100,000 mg, Celulosa microcristalina 303,350 mg, Dióxido de silicio coloidal 5,000 mg, Crospovidona 30,000 mg, Estearato de magnesio 11,650 mg, Ácido succínico 50,000 mg, Opadry verde 20,000 mg; PALBOCICLIB 125,000 mg, Celulosa microcristalina 379,187 mg, Dióxido de silicio coloidal 6,250 mg, Crospovidona 37,500 mg, Estearato de magnesio 14,563 mg, Ácido succínico 62,500 mg, Opadry púrpura 25,000 mg y siendo su país de origen (donde se elabora): Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania; su país de procedencia (desde donde se importa): Alemania; País de Anexo I (donde se consume): Estados Unidos; establecimiento elaborador: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, Freiburg, Alemania; establecimiento acondicionador: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, Freiburg, Alemania; Nombre de la razón social del establecimiento de control de calidad: Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Código postal. C1437BEM –BUENOS AIRES.

ARTICULO 2°.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de PALBOCICLIB 75,000 mg, PALBOCICLIB 100,000 mg y PALBOCICLIB 125,000 mg, las presentaciones de venta: estuche que contienen 21 comprimidos recubiertos; Contenido por unidad de venta: Cada estuche contiene 21 comprimidos recubiertos (3 blisters por 7 comprimidos recubiertos cada uno) y siendo su envase primario: Blister Alu / PVC / Poliamida Orientada (OPA) / Alu / PVC.

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de la nueva forma farmacéutica autorizada por el Artículo 1° será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Conservar a temperatura entre 20° C y 25° C. Se permiten excursiones entre 15° C y 30° C.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2020-33352127-APN-DERM#ANMAT (rótulo blíster 75 mg), IF-2020-33352177-APN-DERM#ANMAT (rótulo blíster 100 mg), IF-2020-33352150-APN-DERM#ANMAT (rótulo blíster 125 mg), IF-2020-33352108-APN-DERM#ANMAT (rótulo estuche 75 mg), IF-2020-33352090-APN-DERM#ANMAT (rótulo estuche 100 mg), IF-2020-33352071-APN-DERM#ANMAT (rótulo estuche 125 mg); prospecto obrante en el documento IF-2020-33352187-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2020-33352211-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 57.848 indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 6°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 7°.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 8°- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-49314279-APN-DGA#ANMAT

Mb

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.17 10:25:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.17 10:25:45 -03:00



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO - ESTUCHE

**IBRANCE
PALBOCICLIB 125 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PFIZER SRL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Alemana

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Palbociclib 125 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, ácido succínico, opadry púrpura.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 20° C y 25° C. Se permiten excursiones entre 15° C y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

CONTENIDO: 21 comprimidos recubiertos.

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 S.R.L., Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

LOTE:

VENCE:



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT rotulo - estuche (125 mg) prod. IBRANCE comprimidos recubiertos.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:44:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:44:31 -03:00



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO - ESTUCHE

**IBRANCE
PALBOCICLIB 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PFIZER SRL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Alemana

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Palbociclib 100 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, ácido succínico, opadry verde.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 20°C y 25°C. Se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

CONTENIDO: 21 comprimidos recubiertos.

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 S.R.L., Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

LOTE:

VENCE:



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT rotulo - estuche (100 mg) prod. IBRANCE comprimidos recubiertos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:44:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:44:45 -03:00



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO - ESTUCHE

**IBRANCE
PALBOCICLIB 75 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PFIZER SRL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Alemana

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Palbociclib 75 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, ácido succínico, opadry púrpura.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 20°C y 25°C. Se permiten excursiones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

CONTENIDO: 21 comprimidos recubiertos.

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 S.R.L., Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

LOTE:

VENCE:



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT rotulo - estuche (75 mg) prod. IBRANCE comprimidos recubiertos.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:44:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:44:56 -03:00



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO - BLISTER

**IBRANCE
PALBOCICLIB 75 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PFIZER SRL

LOTE:

VENCE:



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rótulo - blister (75 mg) prod. IBRANCE comprimidos recubiertos EX-2020-49314279- -APN-
DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:08 -03:00



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO - BLISTER

**IBRANCE
PALBOCICLIB 125 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PFIZER SRL

LOTE:

VENCE:



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo - blister (125 mg) prod. IBRANCE comprimidos recubiertos EX-2020-49314279- -APN-
DGA#ANMAT .pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:21 -03:00



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO - BLISTER

**IBRANCE
PALBOCICLIB 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

PFIZER SRL

LOTE:

VENCE:



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rótulo - blister (100 mg) prod. IBRANCE comprimidos recubiertos EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT .pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:40 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**IBRANCE
PALBOCICLIB
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN

| Cada comprimido recubierto contiene: | IBRANCE 75 mg | IBRANCE 100 mg | IBRANCE 125 mg |
|--------------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Palbociclib | 75,000 mg | 100,000 mg | 125,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 227,512 mg | 303,350 mg | 379,187 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 3,750 mg | 5,000 mg | 6,250 mg |
| Crospovidona | 22,500 mg | 30,000 mg | 37,500 mg |
| Estearato de Magnesio | 8,738 mg | 11,650 mg | 14,563 mg |
| Acido succínico | 37,500 mg | 50,000 mg | 62,500 mg |
| Opadry Púrpura | 15,000 mg | - | 25,000 mg |
| Opadry verde | - | 20,000 mg | - |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

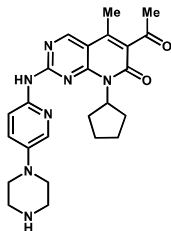
IBRANCE está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial endócrina en mujeres postmenopáusicas o en hombres;
- en combinación con fulvestrant en pacientes que hayan recibido hormonoterapia previa

DESCRIPCION

Los comprimidos recubiertos de IBRANCE para administración oral contienen 125 mg, 100 mg o 75 mg de palbociclib, un inhibidor de la quinasa.

La fórmula molecular del palbociclib es C₂₄H₂₉N₇O₂. EL peso molecular es 447,54 daltons. El nombre químico es 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2 - {[5- (piperazin-1-il) piridin-2-il] amino} pirido [2,3-d] pirimidin-7 (8H) – uno, y su fórmula estructural es:



El palbociclib es un polvo amarillo a naranja. A pH 4 o inferior, el palbociclib se comporta como un compuesto de alta solubilidad. Por encima de pH 4, la solubilidad de la sustancia farmacológica se reduce significativamente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

El palbociclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y CDK4/6 están por debajo de las vías de señalización que conducen a la proliferación celular. *In vitro*, el palbociclib redujo la proliferación celular de las líneas celulares de cáncer de mama positivas para el receptor de estrógeno (RE) al bloquear la progresión de la célula desde la fase G1 a la S del ciclo celular. El tratamiento de las líneas celulares de cáncer de mama con la combinación de palbociclib y antiestrógenos conduce a una disminución de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), lo que resulta en una reducción de la expresión y señalización de E2F y un aumento de la detención del crecimiento en comparación con el tratamiento con cada medicamento solo. El tratamiento *in vitro* de líneas celulares de cáncer de mama positivo para RE con la combinación de palbociclib y antiestrógenos condujo a un aumento de la senescencia celular en comparación con cada medicamento solo, que se mantuvo durante hasta 6 días después de la extracción de palbociclib y fue mayor si se continuó el tratamiento antiestrógeno. Los estudios *in vivo* que utilizaron un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo para RE derivado de una paciente demostraron que la combinación de palbociclib y letrozol aumentó la inhibición de la fosforilación de Rb, la señalización por debajo y el crecimiento tumoral en comparación con cada medicamento solo.

Las células mononucleares de médula ósea humana tratadas con palbociclib en presencia o ausencia de un antiestrógeno *in vitro* no se volvieron senescentes y reanudaron la proliferación después de retirado el palbociclib.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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 (Ej., >20 ms) a la dosis recomendada de 125 mg al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento, para completar un ciclo de 28 días.

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 4 y 12 horas tras la administración por vía oral (tiempo para alcanzar la máxima concentración, T_{max}). La biodisponibilidad absoluta media de IBRANCE 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

El área bajo la curva de concentración-tiempo de cero a infinito (ABC_{inf}) y la C_{max} de palbociclib aumentaron en un 22% y un 26% cuando se administró con alimentos ricos en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías; 150, 250, y 500 a 600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas respectivamente), y en un 9% y un 10% respectivamente, cuando se administró con alimentos moderados en grasas (aproximadamente 500 a 700 calorías; 75 a 105, 250 a 350 y 175 a 245 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), en comparación a cuando se administró en condiciones de ayuno.



Distribución

La unión de palbociclib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue aproximadamente del 85% e independiente del rango de concentración 500ng/mL a 5000ng/mL. 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. El volumen de distribución aparente geométrico medio (Vz/F) fue de 2583L con un coeficiente de variación (CV) del 26%.

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 [¹⁴C] 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 (23%).

El principal metabolito circulante era un conjugado de glucurónido de palbociclib, aunque solo representaba el 1,5% de la dosis administrada en la excreta. Palbociclib se metabolizó ampliamente, con un fármaco inalterado que representa el 2,3% y el 6,9% de la radiactividad en las heces y la orina, respectivamente.

En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 26% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y enzimas 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 63,1 l/h (29% CV) y la media (\pm desvío estándar) de la semivida de eliminación plasmática fue de 29 (\pm 5) 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 91,6% de la dosis radiactiva total administrada en un plazo de 15 días; la principal vía de excreción fueron las heces (74,1% de la dosis), mientras que el 17,5 % de la dosis se recuperó en la orina. La mayoría del material, fue excretado como metabolitos.

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 37,9 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 (INCC) (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad (ULN) y aspartato aminotransferasa (AST) > ULN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 \times ULN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de palbociclib, apoyando aún más los hallazgos del estudio dedicado de insuficiencia hepática.



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 ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), moderada ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) y grave ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$). 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 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.

Interacciones Farmacológicas

Los datos *in vitro* indican que CYP3A y la enzima SULT2A1 están implicadas principalmente en el metabolismo de palbociclib. El palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A después de la administración diaria de 125 mg al estado estacionario en humanos. *In vitro*, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6, y no es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Inhibidores del CYP3A

Los datos de un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=12) indican que la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg de IBRANCE aumentó el ABC_{INF} de palbociclib y la $C_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente 87% y 34%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de IBRANCE administrada sola (ver Interacciones con otros medicamentos).

Inductores de CYP3A

Los datos de un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=15) indican que la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, con una sola dosis de 125 mg de IBRANCE disminuyó el ABC_{INF} y la $C_{m\acute{a}x}$ de palbociclib en un 85% y 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de IBRANCE administrada sola. Los datos de un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=14) indican que la administración conjunta de dosis diarias múltiples de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, con una dosis única de 125 mg de IBRANCE disminuyó el ABC_{INF} y la $C_{m\acute{a}x}$ de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de 125 mg de IBRANCE administrada sola (ver Interacciones con otros medicamentos).

Sustratos de CYP3A

El palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A después de la administración diaria de 125 mg al estado estacionario en humanos. En un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos (N=26), la administración conjunta de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE aumentó los valores de ABC_{INF} y $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 61% y 37%, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo (ver Interacciones con otros medicamentos).

Medicamentos que elevan el pH gástrico

En un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos, la administración conjunta de una dosis única de 125 mg de IBRANCE comprimidos recubiertos con dosis múltiples del rabeprazol inhibidor de la bomba de protones (PPI) en condiciones de ayuno, no tuvo efecto en el rango y la extensión de la absorción del palbociclib, en comparación con un comprimido recubierto de 125 mg de IBRANCE administrado solo. Dado el efecto reducido sobre el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, no se espera un efecto sobre la exposición a palbociclib.



Letrozol

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol cuando se administraron conjuntamente los dos fármacos.

Fulvestrant

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando se administraron conjuntamente los dos fármacos.

Goserelina

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando se administraron conjuntamente los dos fármacos.

Anastrozol o Exemestano

No hay datos clínicos disponibles para evaluar las interacciones farmacológicas entre anastrozol o exemestano y palbociclib. No se espera una interacción farmacológica clínicamente significativa entre anastrozol o exemestano y palbociclib en función de los análisis de los efectos de anastrozol, exemestano y palbociclib en las vías metabólicas o los sistemas transportadores.

Efecto de Palbociclib en los transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indicaron que palbociclib tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 y polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones clínicamente relevantes, así como también el potencial de inhibir la glucoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en el tracto gastrointestinal a la dosis propuesta.

Efecto de los transportadores sobre palbociclib

Según los datos *in vitro*, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se evaluó la carcinogenicidad de palbociclib en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses y en un estudio de ratas de 2 años. La administración oral de palbociclib durante 2 años resultó en una mayor incidencia de tumores de células microgliales en el sistema nervioso central de ratas macho a una dosis de 30 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). No hubo hallazgos neoplásicos en ratas hembras a dosis de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). La administración oral de palbociclib a ratones transgénicos *rash2* machos y hembras durante 6 meses no dio lugar a una mayor incidencia de neoplasias a dosis de hasta 60 mg/kg/día.

Palbociclib fue aneogénico en células de ovario de hámster chino *in vitro* y en la médula ósea de ratas macho a dosis ≥ 100 mg/kg/día durante 3 semanas. Palbociclib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*.

En un estudio de fertilidad en ratas hembras, palbociclib no afectó el apareamiento o la fertilidad en ninguna dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC) y no se observaron efectos adversos en los tejidos reproductores femeninos en repetición estudios de toxicidad de dosis de hasta 300 mg/kg/día en ratas y 3 mg/kg/día en perros (aproximadamente 6 veces y similar a la exposición clínica en humanos [ABC], a la dosis recomendada, respectivamente).

Los efectos adversos de palbociclib sobre la función reproductiva masculina y la fertilidad se observaron en los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas y perros y en un estudio de fertilidad masculina en ratas. En estudios toxicológicos de dosis repetidas, los hallazgos relacionados con palbociclib en los



testículos, epidídimo, próstata y vesícula seminal a ≥ 30 mg/kg/día en ratas y $\geq 0,2$ mg/kg/día en perros incluyeron disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares y disminución de la secreción. Se observó reversibilidad parcial de los efectos del órgano reproductor masculino en la rata y el perro después de un período de no dosificación de 4 y 12 semanas, respectivamente. Estas dosis en ratas y perros resultaron en aproximadamente ≥ 10 y 0,1 veces, respectivamente, exposición clínica en humanos (ABC). En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas macho, palbociclib no causó efectos sobre el apareamiento, pero resultó en una ligera disminución de la fertilidad en asociación con una motilidad y densidad espermática más baja a 100 mg/kg/día con niveles de exposición proyectados de 20 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC

ESTUDIOS CLINICOS

Estudio 1: IBRANCE + Letrozol

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico ER positivo y HER2 negativo para terapia endócrina inicial

El estudio 1 (PALOMA-2) fue un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico de IBRANCE + letrozol versus placebo + letrozol realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para ER y negativo para HER2 que no habían recibido tratamiento sistémico previo.

Un total de 666 mujeres fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al grupo de IBRANCE + letrozol o al grupo de placebo + letrozol, y estratificadas según la localización de la enfermedad (visceral versus no visceral), el intervalo de tiempo libre de enfermedad (metastásica *de novo* versus ≤ 12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad versus > 12 meses desde el final del tratamiento adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad), y por el tipo de tratamiento (neo) adyuvante previo contra el cáncer (hormonoterapia previa versus a ninguna hormonoterapia previa). IBRANCE se administró por vía oral a una dosis de 125 mg al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento. 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. 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.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de 62 años (intervalo de 28 a 89 años). La mayoría de los pacientes eran caucásicos (78%), y la mayoría de los pacientes tenían un estado de rendimiento (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 (98%).

El 48% de los pacientes había recibido quimioterapia y el 56% había recibido tratamiento antihormonal (neo) adyuvante antes del diagnóstico de cáncer de mama avanzado.

El 37% de los pacientes no había recibido tratamiento sistémico (neo) adyuvante previo. La mayoría de las pacientes (97%) tenía enfermedad metastásica.

23% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea y el 49% de las pacientes tenía enfermedad visceral.

Los principales resultados de eficacia del Estudio 1 se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de pacientes de intervalo libre de enfermedad (ILE), sitio de la enfermedad y terapia previa. El efecto del tratamiento de la combinación sobre SLP también fue respaldado por una revisión independiente de radiografías. Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros en el momento del análisis final de SLP (20% de los pacientes habían fallecido). Los pacientes continuarán siendo monitoreados para el análisis final.



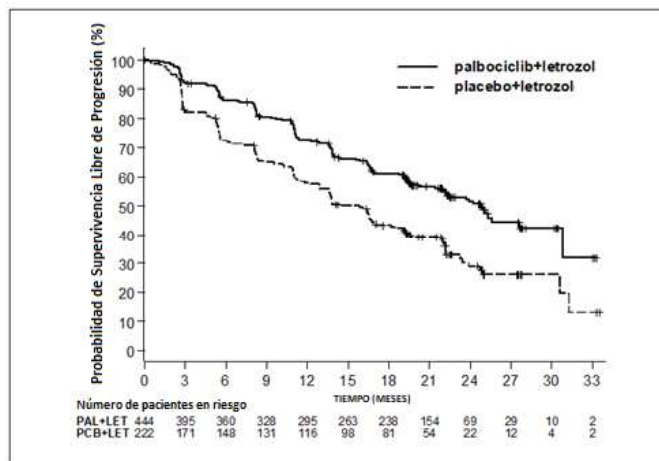
Tabla 1: Resultados de eficacia – Estudio 1 (evaluación del investigador, población con intención de tratar)

| | IBRANCE + Letrozol | Placebo + Letrozol |
|---|-----------------------|--------------------|
| Supervivencia libre de progresión ITT | (N = 444) | (N = 222) |
| Número de eventos (%) | 194 (43,7) | 137 (61,7) |
| SLP mediana [meses (95% IC)] | 24,8 (22,1; NE) | 14,5 (12,9; 17,1) |
| Cociente de riesgo [(95% CI) y valor p] | 0,576 (0,463; 0,718), | p<0,0001 |
| Respuesta Objetiva para pacientes con enfermedad medible | | |
| Proporción de respuesta objetiva* [% (95% IC)] | 55,3 (49,9; 60,7) | 44,4 (36,9; 52,2) |

*Respuesta en base a respuestas confirmadas

IC=Intervalo de confianza, ITT=Intención de tratar, N=Número de pacientes, NE=No estimable

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – Estudio 1 (Evaluación del investigador - Población con intención de tratar)



PAL = palbociclib; LET = letrozol; PCB = placebo

Estudio 2: IBRANCE + fulvestrant

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo que han tenido progresión de la enfermedad en o después de una terapia endocrina adyuvante o metastásica previa

La eficacia de IBRANCE + fulvestrant versus fulvestrant + placebo se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama positivo para HR, negativo para HER2 localmente avanzado no 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/ posmenopáusicas, fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al grupo de IBRANCE + fulvestrant o al grupo de placebo + fulvestrant, y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusicas versus posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales.

IBRANCE se administró por vía oral a una dosis de 125 mg al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento. Las mujeres pre/perimenopáusicas convocadas en el estudio, recibieron el agonista de la LHRH goserelina por la menos 4 semanas antes y durante la duración del Estudio 2.

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. La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (intervalo de 29 a 88 años). La mayoría de los pacientes eran de raza caucásica, todos los pacientes tenían una capacidad

funcional ECOG de 0 o 1, el 80% eran posmenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y el 75% de las pacientes había recibido un régimen de quimioterapia. 25% de las pacientes no han recibido terapia previa para la enfermedad metastásica, el 60 % tenía metástasis viscerales, y el 23 % tenía enfermedad en los huesos solamente. Los resultados de la SLP evaluada por el investigador y la SG final del Estudio 2 se resumen en la Tabla 2. Las gráficas relevantes de Kaplan-Meier se muestran en las Figuras 2 y 3, respectivamente. Se observaron resultados consistentes de SLP en los subgrupos de pacientes del sitio de la enfermedad, la sensibilidad a la terapia hormonal previa y el estado menopáusico. Luego de un seguimiento medio de 45 meses, los resultados de la SG, no fueron significativos estadísticamente.

Tabla 2. Resultados de eficacia – Estudio 2

| | IBRANCE + fulvestrant | Placebo + fulvestrant |
|---|--|------------------------------|
| Supervivencia libre de progresión ITT (Evaluación del Investigador) | N=347 | N=174 |
| Número de eventos (%) SLP | 145 (41,8) | 114 (65,5) |
| Mediana SLP (meses, IC del 95%) | 9,5 (9,2; 11,0) | 4,6 (3,5; 5,6) |
| Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor <i>p</i> | 0,461 (0,360; 0,591), <i>p</i> <0,0001 | |
| Respuesta Objetiva para pacientes con enfermedad medible (Evaluación del Investigador) | N= 267 | N=138 |
| Tasa de respuesta objetiva* [% (IC del 95%)] | 24,6 (19,6; 30,2) | 10,9 (6,2; 17,3) |
| Supervivencia Global ITT | N=347 | N=174 |
| Número de eventos SG (%) | 201 (57,9) | 109 (62,6) |
| Mediana SG (meses, IC del 95%) | 34,9 (28,8, 40,0) | 28,0 (23,6, 34,6) |
| Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor <i>p</i> | 0.814 (0.644, 1.029), <i>p</i> =0.0857 ^{††} | |

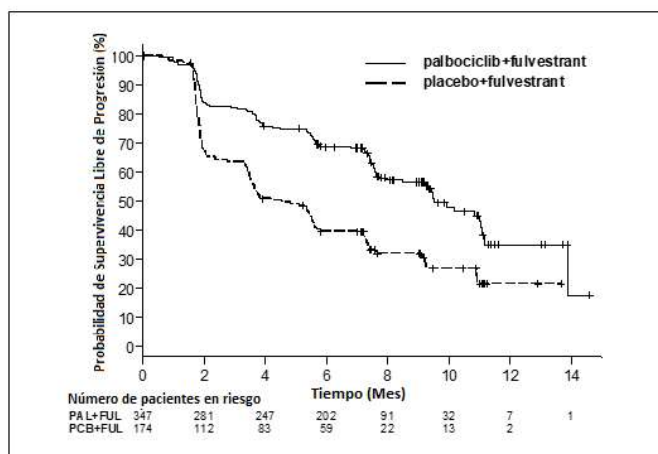
IC = intervalo de confianza, ITT=Intención de tratar, N = número de pacientes, SG=Supervivencia global, SLP= supervivencia libre de progresión

*Las respuestas se basan en respuestas confirmadas.

†No es estadísticamente significativo en el nivel alfa de 2 lados preespecificado de 0,047.

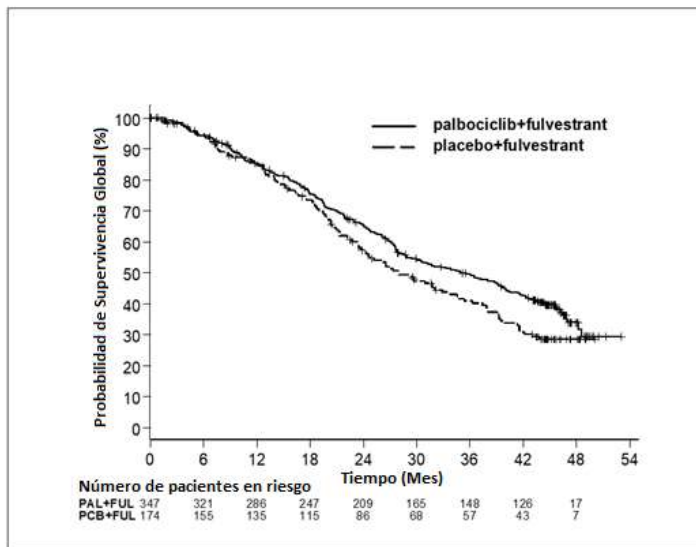
††Valor *p* de 2 lados de la prueba de log-rank estratificada por la presencia de metástasis viscerales y sensibilidad a la terapia endocrina previa por aleatorización.

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



PAL = palbociclib; FUL = fulvestrant; PCB = placebo

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia Global (población con intención de tratar) Estudio 2



PAL = palbociclib; FUL = fulvestrant; PCB = placebo

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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 para completar un ciclo de 28 días. IBRANCE comprimidos recubiertos puede ser tomado con o sin alimentos (ver Características Farmacológicas). Cuando se administra junto con palbociclib, el inhibidor de la aromatasa debe ser administrado de acuerdo a la dosis recomendada en la Información de prescripción del inhibidor de aromatasa. 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.

Se debe recomendar a las pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el paciente vomita u olvida una dosis, ese día no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual. Los comprimidos recubiertos de IBRANCE se deben ingerir enteros (no se deben masticar, triturar o partir). No se debe tomar ningún comprimido recubierto roto, agrietado o que no esté intacto.

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 vigentes. Para los hombres tratados con terapia combinada de inhibidores de aromatasa + IBRANCE, considere el tratamiento con un agonista de LHRH de acuerdo con los estándares actuales de práctica clínica.



Modificación de la Dosis

Las recomendaciones de modificación de la dosis debido a Reacciones Adversas se muestran en las tablas 3, 4 y 5.

Tabla 3: Modificación de la dosis recomendada para IBRANCE debido a 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* |

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

Tabla 4: Administración y modificación de la dosis de IBRANCE – Toxicidades hematológicas^a

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.

| Grado CTCAE | Modificaciones de la dosis |
|---|--|
| Grado 1 o 2 | No se requiere un ajuste de dosis. |
| Grado 3 | <p><u>Día 1 del ciclo:</u> Suspender el tratamiento con IBRANCE y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un grado ≤ 2, comenzar el nuevo ciclo con la <i>misma dosis</i>.</p> <p><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u> 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> |
| Neutropenia de Grado 3 ^b + fiebre $\geq 38,5$ °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 | En cualquier momento Suspender el tratamiento con IBRANCE hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior. |

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

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

a. ^aLa tabla se aplica a todas las reacciones adversas hematológicas, excepto la linfopenia (a menos que se relacione con acontecimientos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).

^bConteo de Neutrófilos absoluto (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 5: 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

Suspender permanentemente IBRANCE en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial severa (EPI)/neumonitis.

Modificación de la dosis para uso con inhibidores fuertes de CYP3A

Evite el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A y considere un medicamento concomitante alternativo con inhibición mínima o nula de CYP3A. Si a los pacientes se les debe administrar un inhibidor potente de CYP3A, reduzca la dosis de IBRANCE a 75 mg una vez al día. Si se suspende el inhibidor fuerte, aumente la dosis de IBRANCE (después de 3 a 5 semividas del inhibidor) a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor fuerte de CYP3A (ver Interacciones con otros Medicamentos y Características Farmacológicas)

Modificación de la dosis para 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 durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento, para completar un ciclo de 28 días (ver Uso en Poblaciones Específicas y Características Farmacológicas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en el Estudio 1 (PALOMA-2) con una incidencia del 80% y el Estudio 2 (PALOMA-3) con una incidencia del 83%. Se informó una disminución de Grado ≥ 3 en los recuentos de neutrófilos en el 66% de los pacientes que recibieron IBRANCE + letrozol en el Estudio 1 y el 66% de los pacientes que recibieron IBRANCE + fulvestrant en el Estudio 2. En los Estudios 1 y 2, la mediana del tiempo hasta el primer episodio de cualquier grado la neutropenia fue de 15 días y la duración media de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días (ver Reacciones adversas).

Controle los recuentos sanguíneos completos antes de comenzar la terapia con IBRANCE y al comienzo de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según esté clínicamente indicado. Se recomienda la interrupción de la dosis, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4 (ver Posología y Forma de Administración)

Se notificó neutropenia febril en el 1,8% de los pacientes expuestos a IBRANCE en los estudios 1 y 2. En el estudio 2 se observó una muerte por sepsis neutropénica. Los médicos deben informar a los pacientes para que informen de inmediato cualquier episodio de fiebre.

Enfermedad Pulmonar Intersiticial (EPI)/Neumonitis

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o la neumonitis potencialmente mortales pueden ocurrir en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa 4/6 (CDK4/6) dependientes de ciclina, incluido IBRANCE cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En los ensayos clínicos (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), el 1.0% de los pacientes tratados con IBRANCE tenían EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía Grado 3 o 4 y no se informaron casos fatales. Se han



observado casos adicionales de EPI/neumonitis posterior a la comercialización, con muertes reportadas (ver Reacciones Adversas).

Monitoree a los 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 neumonitis, interrumpa IBRANCE inmediatamente y evalúe al paciente. Suspenda permanentemente IBRANCE en pacientes con EPI grave o neumonitis (ver Posología y Forma de Administración)

Toxicidad Embrifetal

Según los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, IBRANCE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de palbociclib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis produjo toxicidad embrifetal en exposiciones maternas que fueron ≥ 4 veces la dosis en humanos según el área bajo la curva (ABC). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IBRANCE y durante al menos 3 semanas después de la última dosis (ver Uso en Poblaciones Específicas y Características Farmacológicas)

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Palbociclib

Efectos de los inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de un inhibidor fuerte del CYP3A (itraconazol) aumentó la exposición plasmática en sujetos sanos en un 87%.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (incluyendo claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol). Evite el pomelo o el jugo de pomelo durante el tratamiento con IBRANCE. Si la administración concomitante de IBRANCE con inhibidores fuertes del CYP3A no puede ser evitada, reduzca la dosis de IBRANCE (ver Posología y Forma de Administración y Características Farmacológicas)

Agentes que puede disminuir las concentraciones plasmáticas del palbociclib

Efectos de los inductores del CYP3A

La administración concomitante de un inductor potente de CYP3A (rifampicina) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en sujetos sanos en un 85%. Evite el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida y hierba de San Juan) (ver Características Farmacológicas).

Medicamentos a los cuales el palbociclib puede alterarles la concentración plasmática

La administración conjunta de midazolam con dosis múltiples de IBRANCE aumentó la exposición plasmática de midazolam en un 61%, en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Es posible que sea necesario reducir la dosis del sustrato CYP3A sensible con un índice terapéutico estrecho (alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus), ya que IBRANCE puede aumentar su exposición (ver Características Farmacológicas).



USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

De acuerdo a los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IBRANCE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Características Farmacológicas). No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. En estudios de reproducción en animales, la administración de palbociclib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis resultó en toxicidad embriofetal en exposiciones maternas que fueron ≥ 4 veces la dosis en humanos basada en ABC (ver Datos). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada.

Datos

Datos en Animales

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

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, los animales preñados recibieron dosis orales de palbociclib de hasta 300 mg/kg/día y 20 mg/kg/día, respectivamente, durante el período de organogénesis. La dosis tóxica para la madre de 300 mg/kg/día fue fetotóxica en ratas, lo que redujo el peso corporal del feto. A dosis ≥ 100 mg/kg/día en ratas, hubo una mayor incidencia de una variación esquelética (mayor incidencia de una costilla presente en la séptima vértebra cervical). A la dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día en conejos, hubo una mayor incidencia de variaciones esqueléticas, incluidas pequeñas falanges en la extremidad anterior. A 300 mg/kg/día en ratas y 20 mg/kg/día en conejos, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente 4 y 9 veces la dosis recomendada en humanos (ABC), respectivamente.

Se ha informado que los ratones CDK4/6 con doble knockout mueren en las últimas etapas del desarrollo fetal (día de gestación 14,5 hasta el nacimiento) debido a una anemia severa. Sin embargo, los datos de ratones knockout pueden no predecir los efectos en humanos debido a las diferencias en el grado de inhibición del objetivo.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de palbociclib en la leche humana, sus efectos sobre la producción de leche o el lactante. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes de IBRANCE, aconseje a una mujer lactante que no amamante durante el tratamiento con IBRANCE y durante 3 semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres fértiles

Pruebas de embarazo

Según estudios en animales, IBRANCE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Uso en poblaciones específicas). Las mujeres fértiles deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE.

Anticoncepción

Mujeres

IBRANCE puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Uso en poblaciones específicas). Aconseje a las mujeres fértiles que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IBRANCE y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.



Hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas fértiles que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IBRANCE y durante 3 meses después de la última dosis (ver Toxicología no clínica).

Infertilidad

Según estudios en animales, IBRANCE puede perjudicar la fertilidad en varones fértiles (ver Toxicología no clínica).

Uso Pediátrico

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

Se identificaron en estudios de toxicología de dosis repetidas de 27 semanas en ratas inmaduras al comienzo de los estudios con mayor incidencia en machos a dosis orales de palbociclib ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis en humanos [ABC]), alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucosuria, hiperglucemia, disminución de la insulina) asociado con cambios en el páncreas (vacuolación de células de los islotes), los ojos (cataratas, degeneración del cristalino), riñón (vacuolación de túbulos, nefropatía crónica progresiva) y el tejido adiposo (atrofia).

Algunos de estos hallazgos (glucosuria/hiperglucemia, vacuolación de células de los islotes pancreáticos y vacuolización del túbulo renal) estuvieron presentes con menor incidencia y gravedad en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 15 semanas en ratas inmaduras. El metabolismo alterado de la glucosa o los cambios asociados en el páncreas, los ojos, los riñones y el tejido adiposo no se identificaron en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 27 semanas en ratas maduras al comienzo del estudio y en perros en estudios toxicológicos de dosis repetidas hasta 39 semanas de duración.

Se observaron toxicidades en dientes independientes del metabolismo alterado de la glucosa en ratas. La administración de 100 mg/kg de palbociclib durante 27 semanas (aproximadamente 15 veces la dosis en humanos adultos [ABC]) resultó en anomalías en el crecimiento de incisivos (decoloración, degeneración necrosis de ameloblastos, infiltrado de células mononucleares). No se han evaluado otras toxicidades de potencial preocupación para pacientes pediátricos en animales juveniles.

Uso Geriátrico

De 444 pacientes que recibieron IBRANCE en el Estudio 1, 181 pacientes (41%) tenían ≥ 65 años y 48 pacientes (11%) tenían ≥ 75 años. De los 347 pacientes que recibieron IBRANCE en el Estudio 2, 86 pacientes (25%) tenían ≥ 65 años y 27 pacientes (8%) tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad de IBRANCE entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A y B). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de IBRANCE es de 75 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo completo de 28 días (ver Posología y Forma de Administración). Según un ensayo farmacocinético en sujetos con diversos grados de función hepática, la exposición libre de palbociclib (ABC_{INF} no unido) disminuyó en un 17% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), y aumentó en un 34% y 77% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en relación con sujetos con función hepática normal. La exposición libre máxima de palbociclib (C_{max} libre) aumentó en un 7%, 38% y 72% para insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con sujetos con función hepática normal (ver Características Farmacológicas).

Revise el prospecto para el inhibidor de la aromatasas o para fulvestrant para modificación de dosis en insuficiencia hepática.



Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ($CrCl > 15$ ml/min). Según un ensayo farmacocinético en sujetos con diversos grados de función renal, la exposición total a palbociclib (ABC_{INF}) aumentó en un 39%, 42% y 31% con insuficiencia leve ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), con insuficiencia moderada ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) e insuficiencia renal grave ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$), respectivamente, en relación con sujetos con función renal normal. La exposición máxima a palbociclib (C_{max}) aumentó en un 17%, 12% y 15% para insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con sujetos con función renal normal. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodiálisis (ver Características Farmacológicas)

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra sección del prospecto:

- Neutropenia (ver Advertencias y Precauciones)
- EPI/Neumonitis (ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variables, los porcentajes de reacciones adversas observadas no pueden ser comparadas directamente con otros porcentajes de otros estudios y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica

Estudio 1: IBRANCE + Letrozol

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) para terapia en base endócrina inicial

La seguridad de IBRANCE (125 mg/día) más letrozol (2,5 mg/día) versus placebo + letrozol se evaluó en el Estudio 1 (PALOMA-2). Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IBRANCE en 444 de 666 pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que recibieron al menos 1 dosis de IBRANCE + letrozol en el Estudio 1. La mediana de la duración del tratamiento para IBRANCE + letrozol fue de 19,8 meses mientras que la mediana de duración del tratamiento con placebo + letrozol fue de 13,8 meses.

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

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa ocurrió en 43 de 444 (9,7%) pacientes que recibieron IBRANCE + letrozol y en 13 de 222 (5,9%) pacientes que recibieron placebo + letrozol. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción permanente de los pacientes que recibieron IBRANCE + letrozol incluyeron neutropenia (1,1%) y aumento de alanina aminotransferasa (0,7%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) de cualquier grado informadas en pacientes en el grupo de IBRANCE + letrozol por frecuencia descendente fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, alopecia, estomatitis, diarrea, anemia, erupción cutánea, astenia, trombocitopenia, vómitos, disminución del apetito, piel seca, pirexia y disgeusia.

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron IBRANCE + letrozol por frecuencia descendente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones y anemia.

Las reacciones adversas ($\geq 10\%$) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE + letrozol o placebo + letrozol en el Estudio 1 se enumeran en la Tabla 6.



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

| Reacción Adversa | IBRANCE + Letrozol (N=444) | | | Placebo + Letrozol (N=222) | | |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 60 ^b | 6 | 1 | 42 | 3 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 80 | 56 | 10 | 6 | 1 | 1 |
| Leucopenia | 39 | 24 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Anemia | 24 | 5 | <1 | 9 | 2 | 0 |
| Trombocitopenia | 16 | 1 | <1 | 1 | 0 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 15 | 1 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Disgeusia | 10 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | | |
| Estomatitis ^c | 30 | 1 | 0 | 14 | 0 | 0 |
| Náusea | 35 | <1 | 0 | 26 | 2 | 0 |
| Diarrea | 26 | 1 | 0 | 19 | 1 | 0 |
| Vómitos | 16 | 1 | 0 | 17 | 1 | 0 |
| Desordenes de la piel y el tejido subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 33 ^d | N/A | N/A | 16 ^e | N/A | N/A |
| Erupción ^f | 18 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| Piel seca | 12 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Trastornos Generales y del Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga | 37 | 2 | 0 | 28 | 1 | 0 |
| Astenia | 17 | 2 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Pirexia | 12 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |

Grados en base al CTCAE 4.0

CTCAE = Criterios comunes de terminología para eventos adversos; N=número de pacientes; N/A=no aplica

^aLas infecciones incluye todos los términos preferidos (TP) informados que forman parte de las infecciones e infestaciones de la Clasificación de Organos y Sistema.

^bLas infecciones más comunes (>1%) incluyen: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, herpes oral, sinusitis, rinitis, bronquitis, gripe, neumonía, gastroenteritis, conjuntivitis, herpes zoster, faringitis, celulitis, cistitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección dental, gingivitis, infección de la piel, gastroenteritis viral, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio viral y foliculitis.

^cLa estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor oral, molestias orales, dolor orofaríngeo y estomatitis.

^dEventos de grado 1: 30%; Eventos de grado 2: 3%.

^eEventos de grado 1: 15%; Eventos de grado 2: 1%.

^fLa erupción cutánea incluye los siguientes TP: erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción cutánea pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme y erupción tóxica cutánea.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una incidencia general de <10% de los pacientes que recibieron IBRANCE + letrozol en el Estudio 1 incluyeron aumento de alanina aminotransferasa (9,9%), aumento de aspartato aminotransferasa (9,7%), epistaxis (9,2%), aumento de lagrimeo (5,6%), ojo seco (4,1%), visión borrosa (3,6%) y neutropenia febril (2,5%).

Tabla 7: Anormalidades en análisis de laboratorio en Estudio 1

| Anormalidades del laboratorio | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
|--|--------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|-----------|
| Disminución del recuento total de glóbulos blancos | 97 | 35 | 1 | 25 | 1 | 0 |
| Disminución de los neutrófilos | 95 | 56 | 12 | 20 | 1 | 1 |
| Anemia | 78 | 6 | 0 | 42 | 2 | 0 |
| Disminución de las plaquetas | 63 | 1 | 1 | 14 | 0 | 0 |
| Aumento de aspartato aminotransferasa | 52 | 3 | 0 | 34 | 1 | 0 |
| Aumento de alanino aminotransferasa | 43 | 2 | <1 | 30 | 0 | 0 |

N= Número de pacientes

Estudio 2: IBRANCE + Fulvestrant

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que hayan tenido progresión de la enfermedad en el momento o luego de la terapia adyuntiva o metastásica endócrina

La seguridad de IBRANCE (125 mg/día) + fulvestrant (500 mg) versus placebo + fulvestrant se evaluó en el Estudio 2 (PALOMA-3). Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IBRANCE en 345 de 517 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), o que recibieron al menos 1 dosis de IBRANCE + fulvestrant en el Estudio 2. La mediana de la duración del tratamiento para IBRANCE + fulvestrant fue de 10,8 meses, mientras que la duración media del tratamiento con placebo + el grupo fulvestrant fue de 4,8 meses.

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

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

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) de cualquier grado notificadas en pacientes en el grupo IBRANCE + fulvestrant por frecuencia descendente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, vómitos, alopecia, erupción cutánea, disminución del apetito y pirexia.

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron IBRANCE + fulvestrant en frecuencia descendente fueron neutropenia y leucopenia.

Las reacciones adversas ($\geq 10\%$) informadas en pacientes que recibieron IBRANCE + fulvestrant o placebo + fulvestrant en el Estudio 2 se enumeran en la Tabla 8.



Tabla 8: Reacciones Adversas (≥10%) en el Estudio 2

| Reacción Adversa | IBRANCE + Fulvestrant (N=345) | | | Placebo + Fulvestrant (N=172) | | |
|---|----------------------------------|---------|---------|----------------------------------|---------|---------|
| | Todos los Grados | Grado 3 | Grado 4 | Todos los Grados | Grado 3 | Grado 4 |
| | % | % | % | % | % | % |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 47 ^b | 3 | 1 | 31 | 3 | 0 |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 83 | 55 | 11 | 4 | 1 | 0 |
| Leucopenia | 53 | 30 | 1 | 5 | 1 | 1 |
| Anemia | 30 | 4 | 0 | 13 | 2 | 0 |
| Trombocitopenia | 23 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 16 | 1 | 0 | 8 | 1 | 0 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Náusea | 34 | 0 | 0 | 28 | 1 | 0 |
| Estomatitis ^c | 28 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| Diarrea | 24 | 0 | 0 | 19 | 1 | 0 |
| Vómitos | 19 | 1 | 0 | 15 | 1 | 0 |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 18 ^d | N/A | N/A | 6 ^e | N/A | N/A |
| Erupción ^f | 17 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Trastornos generales y del sitio de administración | | | | | | |
| Fatiga | 41 | 2 | 0 | 29 | 1 | 0 |
| Pirexia | 13 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |

Grados en base al CTCAE 4.0

CTCAE = Criterios comunes de terminología para eventos adversos; N=número de pacientes; N/A=no aplica

^aLas infecciones incluye todos los términos preferidos (TP) informados que forman parte de las infecciones e infestaciones de la Clasificación de Organos y Sistema.

^bLas infecciones más comunes (≥1%) incluyen: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, bronquitis, rinitis, gripe, conjuntivitis, sinusitis, neumonía, cistitis, herpes oral, infección del tracto respiratorio, gastroenteritis, infección dental, faringitis, infección en el ojo, herpes simplex y paroniquia.

^cLa estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor oral, molestias orofaríngeas, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^dEventos de grado 1: 17%; Eventos de grado 2: 1%.

^eEventos de Grado 1: 6%.

^fLa erupción cutánea incluye: erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción cutánea pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una incidencia general de <10% de los pacientes que recibieron IBRANCE + fulvestrant en el Estudio 2 incluyeron astenia (7,5%), aspartato aminotransferasa aumentada (7,5%), disgeusia (6,7%), epistaxis (6,7%), aumento de lagrimeo (6,4%), piel seca (6,1%), aumento de alanina aminotransferasa (5,8%), visión borrosa (5,8%), ojos seco (3,8%) y neutropenia febril (0,9%).

Tabla 9: Anormalidades en análisis de laboratorio en Estudio 2

| Anormalidad de laboratorio | IBRANCE + Fulvestrant (N=345) | | | Placebo + Fulvestrant (N=172) | | |
|--|----------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Disminución del recuento total de glóbulos blancos | 99 | 45 | 1 | 26 | 0 | 1 |
| Disminución de los neutrófilos | 96 | 56 | 11 | 14 | 0 | 1 |
| Anemia | 78 | 3 | 0 | 40 | 2 | 0 |
| Disminución de las plaquetas | 62 | 2 | 1 | 10 | 0 | 0 |
| Aumento de aspartato aminotransferasa | 43 | 4 | 0 | 48 | 4 | 0 |
| Aumento de alanino aminotransferasa | 36 | 2 | 0 | 34 | 0 | 0 |

N= Número de pacientes

Experiencia luego de la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de IBRANCE. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis no infecciosa.

Pacientes hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)

Según datos limitados de informes posteriores a la comercialización y registros médicos electrónicos, el perfil de seguridad para los hombres tratados con IBRANCE es consistente con el perfil de seguridad en las mujeres tratadas con IBRANCE.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para IBRANCE. El tratamiento de la sobredosis de IBRANCE debe consistir en 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 comprimidos recubiertos.

Ibrance 100 mg se presenta en envases que contienen 21 comprimidos recubiertos.

Ibrance 125 mg se presenta en envases que contienen 21 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 20°C y 25°C. Se permiten excursiones entre 15°C y 30°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.

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

Fecha última revisión:

LPD: 06/Nov/2019



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071

LLD_Arg_USPIv1_06Nov2019_v1

Página 20 de 20





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. IBRANCE comprimidos recubiertos EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:45:53 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

IBRANCE PALBOCICLIB Comprimidos Recubiertos

“CONSULTE A SU MÉDICO”

Venta bajo receta archivada

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

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

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

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

Composición

| | | | |
|--------------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Cada comprimido recubierto contiene: | IBRANCE 75 mg | IBRANCE 100 mg | IBRANCE 125 mg |
| Palbociclib | 75,000 mg | 100,000 mg | 125,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 227,512 mg | 303,350 mg | 379,187 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 3,750 mg | 5,000 mg | 6,250 mg |
| Crospovidona | 22,500 mg | 30,000 mg | 37,500 mg |
| Estearato de Magnesio | 8,738 mg | 11,650 mg | 14,563 mg |
| Acido succínico | 37,500 mg | 50,000 mg | 62,500 mg |
| Opadry Púrpura | 15,000 mg | - | 25,000 mg |
| Opadry verde | - | 20,000 mg | - |

¿QUE ES IBRANCE Y PARA QUE SE UTILIZA?

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

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

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

ANTES DE USAR IBRANCE

No tome IBRANCE:

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

Antes de tomar IBRANCE, infórmele a su médico todas las demás enfermedades que padezca, incluso si:

- Tiene fiebre, escalofríos, u otros signos o síntomas de infección
- Tiene problemas de hígado o riñón
- Está embarazada, o planea tener un hijo. IBRANCE puede hacer daño a su bebé por nacer
 - Las mujeres en etapa fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta por lo menos 3 semanas, luego de la última dosis de IBRANCE. Su médico podría solicitarle que se haga una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con IBRANCE



- Los hombres con parejas en etapa fértil deben usar un método anticonceptivo durante el tratamiento con IBRANCE y hasta por lo menos 3 meses luego de la última dosis de IBRANCE.
- Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos, que pueden ser beneficiosos para usted durante este tiempo
- Si usted queda embarazada o cree que puede estarlo, infórmele a su médico inmediatamente
- Esta amamantando o planea amamantar. No se sabe si IBRANCE atraviesa hacia la leche humana. No amamante durante el tratamiento con IBRANCE y hasta por lo menos 3 semanas desde la última dosis.

Infórmele a su médico todos los medicamentos que tome, incluso los medicamentos de venta con receta, los medicamentos de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales. IBRANCE y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios.

¿COMO DEBO TOMAR IBRANCE?

- Tome IBRANCE exactamente como le indique su médico.
- Tome IBRANCE con o sin las comidas.
- IBRANCE debe tomarse aproximadamente a la misma hora cada día.
- Tome los comprimidos recubiertos de IBRANCE enteros. No mastique, triture ni parta los comprimidos recubiertos de IBRANCE antes de tomarlos.
- No tome los comprimidos recubiertos de IBRANCE que estén rotos, agrietados o que parezcan dañados.
- Evite el pomelo y los productos de pomelo durante el tratamiento con IBRANCE. El pomelo puede aumentar la cantidad de IBRANCE en su sangre.
- No cambie su dosis ni deje de tomar IBRANCE a menos que su médico se lo indique.
- Si olvida una dosis de IBRANCE o vomita después de tomar una dosis de IBRANCE, no tome otra dosis ese día. Tome su próxima dosis a la hora habitual.
- Si toma demasiado IBRANCE, llame a su médico de inmediato o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

IBRANCE puede causar efectos secundarios serios, tales como:

Recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia).

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

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

Problemas pulmonares (neumonitis)

IBRANCE puede causar inflamación pulmonar grave o potencialmente mortal durante el tratamiento que puede conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene algún síntoma nuevo o que empeore incluyendo:

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

Los efectos secundarios más comunes de IBRANCE cuando se usa con letrozol o fulvestrant incluyen:

- Los recuentos bajos de glóbulos rojos y los recuentos bajos de plaquetas son comunes con IBRANCE. Llame a su médico de inmediato si desarrolla alguno de estos síntomas durante el tratamiento:
 - Mareos
 - Falta de aliento
 - Debilidad
 - Sangrado o formación de moretones
 - Sangrado por la nariz
- Infecciones
- Cansancio



- Náuseas
- Llagas en la boca
- Anormalidades en los análisis de sangre del hígado
- Diarrea
- Debilidad del cabello o caída
- Vómitos
- Erupción
- Pérdida del apetito

IBRANCE puede causar problemas de fertilidad en los hombres. Esto puede afectar su capacidad de tener un hijo. Hable con su médico sobre las opciones de planificación familiar antes de comenzar IBRANCE si esto le preocupa. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de IBRANCE.

PRESENTACIONES

IBRANCE 75 mg se presenta en envases que contienen 21 comprimidos recubiertos.
IBRANCE 100 mg se presenta en envases que contienen 21 comprimidos recubiertos.
IBRANCE 125 mg se presenta en envases que contienen 21 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 20°C y 25°C. Se permiten excursiones entre 15°C y 30°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.

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

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

Fecha última revisión: _____

LPD: 06/Nov/2019



LEZCANO Maria Cecilia
CUIL 27281667071

LL_PLD_Arg_USPIV1_06Nov2019_v1





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod. IBRANCE comprimidos recubiertos EX-2020-49314279- -APN-DGA#ANMAT .pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.16 21:46:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.16 21:46:06 -03:00