



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

Disposición

Número: DI-2021-3641-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 26 de Mayo de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000319-18-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000319-18-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 23/04/2021 09:11:22, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 23/04/2021 09:11:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 01/10/2018 08:17:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 01/10/2018 08:17:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 01/10/2018 08:17:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 01/10/2018 08:17:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 01/10/2018 08:17:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 01/10/2018 08:17:26 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 23/04/2021 09:11:22 aprobado.

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

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de

cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000319-18-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.05.26 12:07:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.26 12:07:08 -03:00



PALBOCICLIB TUTEUR®/PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE PALBOCICLIB TUTEUR® 125 mg

PALBOCICLIB TUTEUR®
PALBOCICLIB 125 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 21 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **PALBOCICLIB TUTEUR® 125 mg** contiene: Palbociclib 125 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 63 cápsulas duras.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PALBOCICLIB TUTEUR®
PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de *PALBOCICLIB TUTEUR®* detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *PALBOCICLIB TUTEUR®* y para qué se utiliza?

PALBOCICLIB TUTEUR® es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Palbociclib.

Palbociclib funciona bloqueando unas proteínas denominadas quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, que regulan el crecimiento y la división de las células. El bloqueo de esas proteínas puede frenar el crecimiento de las células cancerígenas y retrasar la progresión del cáncer.

PALBOCICLIB TUTEUR® se utiliza para el tratamiento de pacientes con ciertos tipos de Cáncer de Mama (con receptores hormonales positivos y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo), que se han extendido más allá del tumor original y/o a otros órganos. Se administra junto a inhibidores de la aromatasa o fulvestrant, que se usan como tratamientos hormonales contra el Cáncer de Mama.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar *PALBOCICLIB TUTEUR®*?

No tome PALBOCICLIB TUTEUR®

- Si es alérgico a Palbociclib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **ítem 7**).
- Se debe evitar la toma de preparados que contengan Hierba de San Juan durante el tratamiento con ***PALBOCICLIB TUTEUR®***.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ***PALBOCICLIB TUTEUR®***:

PALBOCICLIB TUTEUR® puede reducir el número de glóbulos blancos y debilitar su sistema inmunitario. Por lo tanto, puede correr un mayor riesgo de contraer una infección mientras esté tomando ***PALBOCICLIB TUTEUR®***. Informe a su médico, si tiene signos o síntomas de una infección, como escalofríos o fiebre.

Se le realizarán análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para comprobar si ***PALBOCICLIB TUTEUR®*** afecta a las células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).



Niños y adolescentes

PALBOCICLIB TUTEUR® no está indicado para el tratamiento en niños o adolescentes (de 18 años o menores).

Otros medicamentos y PALBOCICLIB TUTEUR®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. **PALBOCICLIB TUTEUR®** puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos.

Los siguientes medicamentos, en particular, pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con **PALBOCICLIB TUTEUR®**:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir y saquinavir utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Claritromicina y telitromicina, antibióticos utilizados para tratar infecciones causadas por bacterias.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol y posaconazol, utilizados para tratar infecciones causadas por hongos.
- Nefazodona, utilizada para tratar la depresión.

PALBOCICLIB TUTEUR® puede aumentar los efectos adversos asociados a los siguientes medicamentos:

- Quinidina, utilizada generalmente para tratar problemas del ritmo cardíaco.
- Colchicina, utilizada para tratar la gota.
- Pravastatina y rosuvastatina, utilizadas para reducir los niveles de colesterol.
- Sulfasalazina, utilizada para tratar la artritis reumatoide.
- Alfentanilo, utilizado para la anestesia en cirugía; fentanilo, utilizado en el preoperatorio como analgésico, así como anestésico.
- Ciclosporina, everolimus, tacrolimus y sirolimus, utilizados en el trasplante de órganos para evitar el rechazo.
- Dihidroergotamina y ergotamina, utilizadas para tratar migrañas.
- Pimozida, utilizada para tratar la esquizofrenia y la psicosis crónica.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de **PALBOCICLIB TUTEUR®**:

- Carbamacepina y fenitoína, utilizadas para detener convulsiones o ataques epilépticos.
- Enzalutamida para tratar el cáncer de próstata.
- Rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB).
- Hierba de San Juan, una planta medicinal utilizada para tratar la depresión leve y la ansiedad.

Toma de PALBOCICLIB TUTEUR® con alimentos y bebidas

Evite el pomelo y el jugo de pomelo mientras tome **PALBOCICLIB TUTEUR®**, ya que puede aumentar los efectos adversos de **PALBOCICLIB TUTEUR®**.

Embarazo y anticoncepción

No debe tomar **PALBOCICLIB TUTEUR®** si está embarazada. Debe evitar quedar embarazada mientras toma **PALBOCICLIB TUTEUR®**.

Consulte a su médico sobre el uso de métodos anticonceptivos ante la posibilidad que usted o su pareja quede embarazada.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada, o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres en edad fértil que están tomando este medicamento o su pareja, deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas (por ejemplo, anticonceptivos de doble barrera como preservativos y diafragma). Estos métodos se deben usar durante el tratamiento y hasta al menos 3 semanas después de finalizar el tratamiento en mujeres y hasta 14 semanas en hombres.



Lactancia

No debe amamantar mientras esté tomando **PALBOCICLIB TUTEUR®**. Se desconoce si **PALBOCICLIB TUTEUR®** pasa a la leche materna.

Fertilidad

PALBOCICLIB TUTEUR® puede disminuir la fertilidad en los hombres. Por lo tanto, los hombres deberían considerar la conservación de semen antes de comenzar el tratamiento con **PALBOCICLIB TUTEUR®**.

Conducción y uso de máquinas

El cansancio es un efecto adverso muy frecuente. Si se siente inusualmente cansado, tenga especial cuidado al conducir o utilizar máquinas.

PALBOCICLIB TUTEUR® contiene lactosa

Los comprimidos de **PALBOCICLIB TUTEUR®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que presenta una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo con él antes de tomar **PALBOCICLIB TUTEUR®**.

3. ¿Cómo tomar **PALBOCICLIB TUTEUR®?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de tener dudas, consulte nuevamente a su médico.

La dosis recomendada es de 125 mg de **PALBOCICLIB TUTEUR®** una vez al día durante 3 semanas, seguidas de 1 semana sin tomar **PALBOCICLIB TUTEUR®**. Su médico le indicará cuántas cápsulas de **PALBOCICLIB TUTEUR®** debe tomar.

Si experimenta ciertos efectos adversos tomando **PALBOCICLIB TUTEUR®** (ver **ítem 4**), su médico podría reducir su dosis o interrumpir el tratamiento, de forma temporal o permanente. La dosis puede reducirse a una de las dosis disponibles de 100 mg o 75 mg.

Tome **PALBOCICLIB TUTEUR®** una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días y con alimentos, preferentemente en una comida.

Trague la cápsula entera con un vaso de agua. No mastique, no triture ni abra las cápsulas.

Si toma más **PALBOCICLIB TUTEUR® del que debe**

Si toma más cápsulas de las que debe, informe a su médico o acuda inmediatamente a un hospital. Puede que sea necesario un tratamiento de emergencia.

Lleve el envase y este prospecto para que el médico sepa que ha estado tomando.

Si olvidó tomar **PALBOCICLIB TUTEUR®**

Si olvida una dosis o vomita, tome la siguiente dosis como estaba previsto. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con **PALBOCICLIB TUTEUR®**

No interrumpa el tratamiento con **PALBOCICLIB TUTEUR®** a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **PALBOCICLIB TUTEUR®?**

Al igual que todos los medicamentos, **PALBOCICLIB TUTEUR®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Contacte inmediatamente a su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, debilidad, dificultad para respirar, sangrado o tendencia a presentar hematomas que podrían ser un signo de un trastorno grave de la sangre.



Otros efectos adversos de PALBOCICLIB TUTEUR® pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones.
- Reducción del número glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.
- Sensación de cansancio.
- Apetito disminuido.
- Inflamación de la boca y los labios (estomatitis), náuseas, vómitos, diarrea.
- Erupción.
- Pérdida del cabello.
- Debilidad.
- Fiebre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Fiebre con reducción del recuento de glóbulos blancos (neutropenia febril).
- Visión borrosa, aumento del lagrimeo, ojo seco.
- Alteraciones hepáticas en los análisis de sangre.
- Trastorno del gusto (disgeusia).
- Sangrado de nariz.
- Piel seca.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con PALBOCICLIB TUTEUR®

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

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de PALBOCICLIB TUTEUR®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

7. Información adicional de PALBOCICLIB TUTEUR®

Composición de PALBOCICLIB TUTEUR®

PALBOCICLIB TUTEUR® / Palbociclib 75 mg: Cada cápsula contiene: **Palbociclib 75 mg. Excipientes:** celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.



PALBOCICLIB TUTEUR® / PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

PALBOCICLIB TUTEUR® / Palbociclib 100 mg: Cada cápsula contiene: **Palbociclib 100 mg. Excipientes:** celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

PALBOCICLIB TUTEUR® / Palbociclib 125 mg: Cada cápsula contiene: **Palbociclib 125 mg. Excipientes:** celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

Presentación de PALBOCICLIB TUTEUR®

PALBOCICLIB TUTEUR® / PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg: Envase conteniendo 21 y 63 cápsulas duras.

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

Puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 5 de 5



PROYECTO DE PROSPECTO

PALBOCICLIB TUTEUR®
PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **PALBOCICLIB TUTEUR® 75 mg** contiene: Palbociclib 75 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

Cada cápsula dura de **PALBOCICLIB TUTEUR® 100 mg** contiene: Palbociclib 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

Cada cápsula dura de **PALBOCICLIB TUTEUR® 125 mg** contiene: Palbociclib 125 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de proteína quinasa.

Código ATC: L01XE33

INDICACIONES

PALBOCICLIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico, con receptores hormonales positivos (RH) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo:

- En combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial en mujeres posmenopáusicas
- En combinación con fulvestrant en mujeres con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia previa.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 con receptores estrogénicos (RE) positivos. En líneas celulares estudiadas, la pérdida de la proteína del retinoblastoma (Rb) se asoció con una pérdida de actividad de Palbociclib. Los análisis del mecanismo de acción revelaron que la combinación de Palbociclib con antiestrógenos aumentó la reactivación de la proteína del Rb mediante la inhibición de la fosforilación de la proteína del 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 con RE

positivos derivado de un paciente (HBCx-34) mostraron que la combinación de Palbociclib y letrozol aumenta la inhibición de la fosforilación de la proteína del 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 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. Palbociclib no prolongó el QTc en ningún grado clínicamente relevante a la dosis recomendada de 125 mg al día (esquema 3/1).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Palbociclib se evaluó en pacientes con tumores sólidos, incluyendo el Cáncer de Mama avanzado, y en voluntarios sanos.

Absorción

La $C_{m\acute{a}x}$ 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 (AUC) y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 AUC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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 u OATP1B3.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que Palbociclib presenta 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 de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucrados 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.

Farmacocinética poblacional

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 presentó 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 (AUC_{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_{máx} 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 (NCI) de los EEUU (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) > LSN, o bilirrubina total >1,0 a 1,5 × LNS 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 (AUC_{inf}) aumentó un 39%, 42% y 31% con insuficiencia renal leve (60 ml/min ≤ Cl_{cr} <90 ml/min), moderada (30 ml/min ≤ Cl_{cr} <60 ml/min) y grave (Cl_{cr} <30 ml/min), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal (Cl_{cr} ≥90 ml/min). La exposición máxima a Palbociclib (C_{máx}) 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.

Raza

En un estudio farmacocinético llevado a cabo en voluntarios sanos, los valores de AUC_{inf} y C_{máx} 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **PALBOCICLIB TUTEUR®** debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

La dosis recomendada es de 125 mg de **PALBOCICLIB TUTEUR®**, por vía oral, una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1: 3 semanas de tratamiento y 1 de descanso) para completar un ciclo de 28 días. El tratamiento con **PALBOCICLIB TUTEUR®** 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 TUTEUR®**, 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 (ver prospecto de letrozol). En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con Palbociclib en combinación con letrozol se debe combinar siempre con un agonista de LHRH .

Cuando se administra junto con **PALBOCICLIB TUTEUR®**, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29, y una vez al mes a partir de entonces .

Las mujeres pre/perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la LHRH antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de **PALBOCICLIB TUTEUR®** y fulvestrant, de acuerdo con la práctica clínica local.

Se debe recomendar a los 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 se debe tomar a la hora habitual.

Ajuste de dosis

Se recomienda modificar la dosis de **PALBOCICLIB TUTEUR®** según la seguridad y tolerabilidad individual.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción/retraso y/o 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**.

Tabla 5: Modificaciones de la dosis recomendada para PALBOCICLIB TUTEUR® debido a reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis
Dosis 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 **PALBOCICLIB TUTEUR®** y al principio de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos y según lo indicado clínicamente.

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

Antes de tomar **PALBOCICLIB TUTEUR®** se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1.000/mm^3$ y un recuento de plaquetas $\geq 50.000/mm^3$.

Tabla 6: Administración y modificación de la dosis de PALBOCICLIB TUTEUR® - Toxicidades hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis.
Grado 3 ^a	<u>Día 1 del ciclo:</u> Suspender el tratamiento con PALBOCICLIB TUTEUR® 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>

	<p><i>dosis.</i></p> <p><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u> En caso de ser grado 3 el día 15, continuar con PALBOCICLIB TUTEUR® a la <i>dosis actual</i> hasta completar el ciclo y repetir el hemograma completo el día 22.</p> <p>En caso de ser 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 grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente el día 1 de los ciclos posteriores.</p>
RAN ^b Grado 3 (<1000 a 500/mm ³) + fiebre ≥38,5°C y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspender el tratamiento con PALBOCICLIB TUTEUR® hasta la recuperación al grado ≤2. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>
Grado 4 ^a	<p>En cualquier momento: Suspender el tratamiento con PALBOCICLIB TUTEUR® hasta la recuperación al grado ≤2. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

RAN = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos; LIN = 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 eventos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).

b.RAN: Grado 1: RAN<LIN=1.500/mm³; Grado 2: RAN=1000-1.500/mm³; Grado 3: RAN= 500-1.000/mm³; Grado 4: RAN<500/mm³.

Tabla 7: Administración y modificación de la dosis de PALBOCICLIB TUTEUR® - Toxicidades no hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis.
Toxicidad no hematológica Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento)	<p>Suspender el tratamiento hasta que los síntomas remitan a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado ≤1 - Grado ≤2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente) <p>Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis de **PALBOCICLIB TUTEUR®** en pacientes ≥65 años.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de **PALBOCICLIB TUTEUR®** 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 **PALBOCICLIB TUTEUR®** es de 75 mg una vez al día en el esquema 3/1.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de **PALBOCICLIB TUTEUR®** en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (clearance de creatinina [Cl_{cr}] ≥ 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **PALBOCICLIB TUTEUR®** en niños y adolescentes ≤18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

PALBOCICLIB TUTEUR® se administra por vía oral.

PALBOCICLIB TUTEUR® se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida para asegurar una exposición uniforme al principio activo, Palbociclib. **PALBOCICLIB TUTEUR®** no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo.

Las cápsulas de **PALBOCICLIB TUTEUR®** se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar o abrir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna cápsula rota, agrietada o que no esté intacta.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

ADVERTENCIAS

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de Palbociclib en combinación con un inhibidor de la aromataasa 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 aromataasa. 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.

Alteraciones hematológicas

Se recomienda interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o retrasar el inicio de los ciclos de tratamiento, en pacientes que presenten neutropenia grado 3 o 4. Se debe realizar un monitoreo apropiado.

Infecciones

Palbociclib 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 grado 3 y 4 en el 4,5% y el 0,7% de los pacientes tratados con Palbociclib con cualquier combinación, respectivamente.

Se debe monitorear estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

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

Excipientes

Los comprimidos de Palbociclib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

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

Tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad.

La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de Palbociclib aumentó la exposición total (AUC_{inf}) y la concentración máxima ($C_{máx}$) 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, 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 Palbociclib a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de Palbociclib (tras 3-5 semividas del inhibidor) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente del CYP3A. No se requiere un ajuste de dosis con los inhibidores débiles o moderados del CYP3A.

Tratamiento concomitante con inductores del CYP3A4

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.

La administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina y una única dosis de 125 mg de Palbociclib disminuyó el AUC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ 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 Palbociclib con inductores potentes del CYP3A4 (incluyendo, entre otros, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina e Hierba de San Juan).

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 Palbociclib disminuyó el AUC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de Palbociclib aproximadamente en un 32% y 11% respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de Palbociclib. No se requiere un ajuste de dosis para la administración concomitante de Palbociclib con inductores moderados del CYP3A.

Efecto de los agentes reductores de la acidez

En condiciones posprandiales (ingesta de alimentos moderados 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 Palbociclib disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de Palbociclib aproximadamente en un 41%, pero tuvo un efecto limitado sobre el AUC_{inf} (disminución del 13%) comparado con una única dosis de 125 mg de Palbociclib.

En condiciones de ayuno, la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (IBP) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de Palbociclib disminuyó el AUC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de Palbociclib aproximadamente en un 62% y 80% respectivamente. Por lo tanto, Palbociclib se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida.

Dado el reducido efecto de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales sobre el pH gástrico en comparación con los IBP, 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 AUC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$ 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, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus) cuando se administren de manera concomitante con Palbociclib, ya que Palbociclib puede aumentar su exposición.

Interacción farmacológica entre Palbociclib y letrozol

Los datos de interacción farmacológica (DDI, drug-drug interaction) 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.

Interacción farmacológica entre Palbociclib y medicamentos que son sustratos de proteínas transportadoras

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 (por ejemplo digoxina, dabigatrán, colchicina) o BCRP (por ejemplo 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).

Posología en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Palbociclib se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, con un estrecho monitoreo de los signos de toxicidad.

Insuficiencia renal

Palbociclib se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, con un estrecho monitoreo de los signos de toxicidad.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

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. No se recomienda tomar Palbociclib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil que estén tomando Palbociclib o su pareja, deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces (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.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo estral (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. Por lo tanto, los hombres deberían considerar la conservación de semen antes de comenzar el tratamiento con Palbociclib.

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 amamantar.

Datos preclínicos de seguridad

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 AUC. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc, disminución del ritmo cardíaco, y aumento del intervalo RR y la tensión arterial sistólica) en perros monitoreados por telemetría a ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$. 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 AUC.

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 AUC), 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 AUC, respectivamente).

Se considera que Palbociclib puede afectar a 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 AUC, respectivamente. Se observó 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 AUC.

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 AUC), 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 AUC). La exposición real del feto y la transferencia a través de la placenta no se han examinado.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Palbociclib sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas es pequeña. No obstante, Palbociclib puede causar fatiga, por lo que los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de Palbociclib 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 avanzado o metastásico con RH positivos y HER2 negativo.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥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 (≥2%) 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 Palbociclib, 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.

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.

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

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

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Término preferido^a	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 Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f <i>Frecuentes</i> Neutropenia febril	703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0) 14 (1,6)	482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6) 10 (1,1)	88 (10,1) 5 (0,6) 2 (0,2) 3 (0,3) 1 (0,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes</i> Disminución del apetito	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)
Lagrimo 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	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)
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 = número de pacientes; N/A= no aplica

a. Los términos preferidos (TP) están catalogados de acuerdo al MedDRA 17.1.

b. Infecciones incluye todos los TP que pertenecen al sistema de clasificación de órganos infecciones e infestaciones.

c. Neutropenia incluye los siguientes TP: neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos.

d. Leucopenia incluye los siguientes TP: leucopenia, recuento disminuido de leucocitos.

e. Anemia incluye los siguientes TP: anemia, hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido.

f. Trombocitopenia incluye los siguientes TP: trombocitopenia, recuento disminuido de plaquetas.

g. Estomatitis incluye los siguientes TP: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, malestar orofaríngeo, dolor orofaríngeo, estomatitis.

h. Erupción incluye los siguientes TP: 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	Palbociclib 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
---------------	------	-----	-----	------	-----	-----

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; 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 las 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 grado 3 en 482 pacientes (55,3%) y neutropenia grado 4 en 88 pacientes (10,1%) (ver **Tabla 8**).

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 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 que recibieron Palbociclib en todo el programa clínico global.

EFICACIA CLINICA

La eficacia de Palbociclib en **combinación con letrozol** se evaluó en un estudio doble ciego, realizado en 666 mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama con ER positivos, HER2 negativo localmente avanzado o metastásico. Fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al brazo de Palbociclib con letrozol o al de placebo con letrozol, y estratificadas según las características demográficas y los factores pronósticos basales.

Se alcanzó el objetivo principal al mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP), con un cociente de riesgo (HR) de 0,576 (IC 95%: 0,46-0,72) a favor de Palbociclib con letrozol, p unilateral de la prueba del rango logarítmico estratificada $<0,000001$. La mediana de la SLP en el brazo de Palbociclib con letrozol fue de 24,8 meses (IC 95%: 22,1-NE) y 14,5 meses (IC 95%: 12,9-17,1) en el otro brazo.

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, siendo más evidente en el caso de las pacientes con metástasis viscerales (HR= 0,67, IC 95%: 0,50-0,89; mediana de la supervivencia libre de progresión [mSLP] en meses 19,2 frente a 12,9) y en los tumores con expresión de la proteína del Rb (HR= 0,531, IC 95%: 0,42-0,68; mSLP 24,2 meses frente a 13,7 meses).

La eficacia de Palbociclib en **combinación con fulvestrant** se evaluó en un estudio doble ciego, realizado en 521 mujeres pre, peri y posmenopáusicas con Cáncer de Mama con RH positivos, HER2 negativo localmente avanzado o metastásico 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 para la enfermedad avanzada. Fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 al brazo de Palbociclib con fulvestrant o de placebo con fulvestrant, y estratificadas según las características demográficas y los factores pronósticos basales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina.

Se alcanzó el objetivo principal de prolongar la SLP con HR=0,497 (IC 95: 0,398-0,620), p $<0,000001$, y mediana de SLP en meses de 11,2 (IC 95%: 9,5-12,9) y 4,6 (IC 95%: 3,5-5,6) a favor del grupo de Palbociclib con fulvestrant.

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. Esto fue evidente en el caso de las mujeres pre/perimenopáusicas (HR= 0,46, IC 95%: 0,28-0,75), posmenopáusicas (HR= 0,52, IC 95%: 0,40-0,66), con enfermedad metastásica visceral (HR= 0,50, IC 95%: 0,38-0,65) y enfermedad metastásica no visceral (HR= 0,48, IC 95%: 0,33-0,71).

En ambos estudios se excluyeron a las pacientes con riesgo de complicaciones con riesgo de vida a corto plazo.



PALBOCICLIB TUTEUR®/PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

PALBOCICLIB TUTEUR® / PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg: Envase conteniendo 21 y 63 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 13 de 13



PALBOCICLIB TUTEUR®/PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: PALBOCICLIB TUTEUR® 75 mg (Blíster)

TUTEUR
PALBOCICLIB 75 mg

Lote:
Vto:



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PALBOCICLIB TUTEUR®/PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: PALBOCICLIB TUTEUR® 100 mg (Blíster)

TUTEUR
PALBOCICLIB 100 mg

Lote:
Vto:



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PALBOCICLIB TUTEUR®/PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: PALBOCICLIB TUTEUR® 125 mg (Blíster)

TUTEUR
PALBOCICLIB 125 mg

Lote:
Vto:



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PALBOCICLIB TUTEUR®/PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE PALBOCICLIB TUTEUR® 75 mg

PALBOCICLIB TUTEUR®
PALBOCICLIB 75 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 21 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **PALBOCICLIB TUTEUR® 75 mg** contiene: Palbociclib 75 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 63 cápsulas duras.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PALBOCICLIB TUTEUR®/PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg – Cápsulas duras

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE PALBOCICLIB TUTEUR® 100 mg

PALBOCICLIB TUTEUR®
PALBOCICLIB 100 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 21 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **PALBOCICLIB TUTEUR® 100 mg** contiene: Palbociclib 100 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 63 cápsulas duras.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

27 de mayo de 2021

DISPOSICIÓN N° 3641**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59452****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000319-18-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
PALBOCICLIB 75 mg - CAPSULA DURA	665797
PALBOCICLIB 100 mg - CAPSULA DURA	665800
PALBOCICLIB 125 mg - CAPSULA DURA	665813

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA**INAME**
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA**INAL**
Estados Unidos 25
(C1070AAI), CABA**Sede Alsina**
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 27 DE MAYO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 3641

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59452**

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PALBOCICLIB TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

PALBOCICLIB 75 mg

Excipiente (s)

ETANOL trazas
CELULOSA MICROCRISTALINA 52 mg GRANULADO
LACTOSA MONOHIDRATO 79 mg GRANULADO
CROSCARMELOSA SODICA 11,5 mg GRANULADO
POLIVINILPIRROLIDONA 7 mg GRANULADO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg GRANULADO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,5 mg GRANULADO
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,1525 mg CÁPSULA
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,304878 mg CÁPSULA
GELATINA 60,5359 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,00671 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO

ENVASE CONTENIENDO 9 BLISTERS DE 7 CÁPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 21, 63

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PALBOCICLIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico, con receptores hormonales positivos (RH) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo: - En combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial en mujeres posmenopáusicas - En combinación con fulvestrant en mujeres con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------	------------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: PALBOCICLIB TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

PALBOCICLIB 100 mg

Excipiente (s)

ETANOL trazas
 CELULOSA MICROCRISTALINA 42 mg GRANULADO
 LACTOSA MONOHIDRATO 64 mg GRANULADO
 CROSCARMELOSA SODICA 11,5 mg GRANULADO
 POLIVINILPIRROLIDONA 7 mg GRANULADO
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg GRANULADO
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,5 mg GRANULADO
 COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,001952 mg CÁPSULA
 AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,0976 mg CÁPSULA
 COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,001488 mg CÁPSULA
 COLORANTE ROJO ALLURA FD&C Nº 40 (CI 16035) 0,00244 mg CÁPSULA
 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,383275 mg CÁPSULA
 GELATINA 60,5132 mg CÁPSULA

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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



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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO

ENVASE CONTENIENDO 9 BLISTERS DE 7 CÁPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 21, 63

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PALBOCICLIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico, con receptores hormonales positivos (RH) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo: - En combinación con un inhibidor de la aromatasas como terapia inicial en mujeres

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

posmenopáusicas - En combinación con fulvestrant en mujeres con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Nombre comercial: PALBOCICLIB TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): PALBOCICLIB

Concentración: 125 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

PALBOCICLIB 125 mg

Excipiente (s)

ETANOL trazas
COLORANTE ROJO ALLURA FD&C N° 40 (CI 16035) 0,1067 mg CÁPSULA
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,277032 mg CÁPSULA
GELATINA 96,5183 mg CÁPSULA
CELULOSA MICROCRISTALINA 86,7 mg GRANULADO
LACTOSA MONOHIDRATO 131,7 mg GRANULADO
CROSCARMELOSA SODICA 19,2 mg GRANULADO
POLIVINILPIRROLIDONA 11,7 mg GRANULADO
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,3 mg GRANULADO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5,8 mg GRANULADO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,05044 mg CÁPSULA
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,04753 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO

ENVASE CONTENIENDO 9 BLISTERS DE 7 CÁPSULAS DURAS CADA UNO

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Presentaciones: 21, 63

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE33

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PALBOCICLIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico, con receptores hormonales positivos (RH) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo: - En combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial en mujeres posmenopáusicas - En combinación con fulvestrant en mujeres con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------	------------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000319-18-9



Ministerio de Salud
Argentina

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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