



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-9393-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000336-22-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000336-22-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS JAYOR SRL 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 LABORATORIOS JAYOR SRL 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 PALBOSTATERA 100 - PALBOSTATERA 125 - PALBOSTATERA 75 y nombre/s genérico/s PALBOCICLIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS JAYOR SRL .

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 - 28/08/2023 15:36:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 23/05/2022 12:11:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 28/08/2023 15:36:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 28/08/2023 15:36:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 28/08/2023 15:36:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 28/08/2023 15:36:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 28/08/2023 15:36:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 28/08/2023 15:36:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 28/08/2023 15:36:58 .

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

ARTÍCULO 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 LABORATORIOS JAYOR SRL deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 27/09/2023 09:26:22 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 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000336-22-3

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.03 13:24:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

PALBOSTATERA 100
PALBOCICLIB 100 mg
Cápsulas duras
Via oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Palbociclib 100 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Colorante FD&C amarillo N°6(CI 15985), Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI47005), azul brillante, Dióxido de titanio y gelatina.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Contenido: 21 cápsulas.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a una temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

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

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

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Eczane Pharm S.A. Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires.



MARTIN Luciano
CUIL 20293896373



Firmado digitalmente por:
Bernardette BUZZO
Fecha y hora: 25.08.2023 07:14:37

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACION PARA EL PACIENTE

**PALBOSTATERA 75
PALBOSTATERA 100
PALBOSTATERA 125
PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg
Cápsulas duras**

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 el prospecto.
- “Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es PALBOSTATERA y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar PALBOSTATERA?
3. ¿Cómo tomar PALBOSTATERA?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos que puede tener PALBOSTATERA?
5. Conservación de PALBOSTATERA
6. Información adicional

1. ¿QUE ES PALBOSTATERA Y PARA QUE SE UTILIZA?

PALBOSTATERA es un medicamento 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 aromatasa como la primera terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas o en hombres.
- Fulvestrant con progresión de la enfermedad después de la terapia hormonal. No se sabe si PALBOSTATERA es seguro y efectivo en niños.

2. ¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR PALBOSTATERA?

No tome PALBOSTATERA:

-Si es alérgico a palbociclib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

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

- Tiene fiebre, escalofrío, u otros signos o síntomas de infección.
- Tiene problemas de hígado o riñón.
- Tiene alguna otra condición médica
- Está embarazada, planea tener un hijo. PALBOSTATERA puede hacer daño a su bebe por nacer.
 - Las mujeres en etapa fértil deben usar un método anticonceptivo durante y hasta por lo menos 3 semanas, luego de la última dosis de PALBOSTATERA.
 - Los hombres con parejas en etapa fértil deben usar un método anticonceptivo durante el tratamiento con PALBOSTATERA y hasta por lo menos 3 meses luego de la última dosis de Palbociclib.
 - Consulte con su médico sobre métodos anticonceptivos, que pueden ser beneficiosos para usted durante este tiempo.
 - Si usted queda embarazada o cree que puede estarlo, informe a su médico inmediatamente.
- Si usted está amantando o planea amamantar. Se desconoce si PALBOSTATERA atraviesa hacia la leche humana. No amamante durante el tratamiento con PALBOSTATERA y hasta por lo menos 3 meses 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, vitaminas y los suplementos herbales. PALBOSTATERA y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios.

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

3. ¿COMO TOMAR PALBOSTATERA?

- Tome PALBOSTATERA exactamente como le indique su médico.
- Tome PALBOSTATERA con las comidas.
- PALBOSTATERA debe tomarse aproximadamente a la misma hora cada día.
- Tome las cápsulas de PALBOSTATERA enteras. No mastique, aplaste ni abra las cápsulas antes de tomarlas.
- No tome las cápsulas de PALBOSTATERA que estén rotas, agrietadas o que parezcan dañadas.
- Evite el pomelo y los productos de pomelo durante el tratamiento con PALBOSTATERA. El pomelo puede aumentar la cantidad de PALBOSTATERA en su sangre.
- No cambie su dosis ni deje de tomar PALBOSTATERA a menos que su médico se lo indique.

- Si omite una dosis de PALBOSTATERA o vomita después de tomar una dosis de PALBOSTATERA, no tome otra dosis ese día. Tome su próxima dosis a la hora habitual.
- Si toma una dosis de más de PALBOSTATERA en el día, llame a su médico o vaya a la sala de emergencia del hospital más cercanos.

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

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER PALBOSTATERA?

Palbociclib puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

Recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia).

Los recuentos bajos de glóbulos blancos son comunes cuando se toma PALBOSTATERA y puede causar infecciones serias que pueden conducir a la muerte. Su médico debe verificar sus recuentos de glóbulos blancos antes y durante el tratamiento. Si presenta recuentos bajos de glóbulos blancos durante el tratamiento con palbociclib, su médico puede suspender el tratamiento, disminuir la dosis o puede indicarle que espere para comenzar su ciclo de tratamiento. Informe de inmediato a su médico si presenta cualquier signo o síntoma de recuentos bajos de glóbulos blancos o infecciones como fiebre y escalofríos.

Problemas pulmonares (neumonitis)

PALBOSTATERA 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 PALBOSTATERA cuando se usa letrozol o fulvestrant incluyen:

- Los recuentos bajos de glóbulos rojos y los recuentos bajos de plaquetas son comunes con PALBOSTATERA. 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 de 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

PALBOSTATERA 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 PALBOSTATERA si esto le preocupa.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

-Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

5. CONSERVACION DE PALBOSTATERA

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

6. INFORMACION ADICIONAL PALBOSTATERA

Presentaciones

PALBOSTATERA 75 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras

PALBOSTATERA 100 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras

PALBOSTATERA 125 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras

Contenido

PALBOSTATERA 75 contiene: Palbociclib 75 mg.

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Dióxido de titanio y gelatina.

PALBOSTATERA 100 contiene: Palbociclib 100 mg. Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Colorante FD&C amarillo N°6(CI 15985), Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI47005), azul brillante, Dióxido de titanio y gelatina.

PALBOSTATERA 125 contiene: Palbociclib 125 mg. Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Colorante FD&C amarillo N°6(CI 15985), Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI47005), Dióxido de titanio y gelatina.

Información general sobre la administración segura y efectiva de PALBOSTATERA

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

“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”

Ante cualquier reclamo técnico o reporte de eventos adversos del producto, el paciente puede comunicarse con LABORATORIOS JAYOR S.R.L. al teléfono (+54 11) 5353 2130.

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

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Última Actualización: Abril 2022


MARTIN Luciano
CUIL 20293896373


LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

PALBOCICLIB BIOSTATERA
PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg & 125 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

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

Cada cápsula contiene:

PALBOCICLIB BIOSTATERA 75 mg contiene: Palbociclib 75 mg.
Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Dióxido de titanio y gelatina.

PALBOCICLIB BIOSTATERA 100 mg contiene: Palbociclib 100 mg.
Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Colorante FD&C amarillo N°6(CI 15985), Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI47005), azul brillante, Dióxido de titanio y gelatina.

PALBOCICLIB BIOSTATERA 125 mg contiene: Palbociclib 125 mg.
Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Colorante FD&C amarillo N°6(CI 15985), Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI47005), Dióxido de titanio y gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico. Inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas.

Código ATC: L01XE33.

INDICACIONES

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

- En combinación con un inhibidor de la aromatasas.
- En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción

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

Propiedades Farmacodinámicas

A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Los ensayos con palbociclib en un panel de líneas celulares de cáncer de mama caracterizadas molecularmente, revelaron una alta actividad frente a los cánceres de mama luminales, en particular los cánceres de mama positivos para ER. En líneas celulares estudiadas, la pérdida del retinoblastoma (Rb), se asoció con una pérdida de actividad de palbociclib. Los análisis del mecanismo de acción revelaron que la combinación de palbociclib con antiestrógenos aumento la reactivación del Rb mediante la inhibición de la fosforilación de Rb, dando lugar a la reducción de la vía de señalización de E2F y la interrupción del crecimiento. Los estudios *in vivo* publicados, realizados en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo para ER derivado de un paciente (H8Cx-34) mostraron que combinación de palbociclib y letrozol aumenta la inhibición de la fosforilación de Rb, la vía de señalización descendente y el crecimiento del tumor dependiente de la dosis. Hay estudios en marcha en muestras de tumor fresco, para investigar la importancia de la expresión de Rb en la actividad de palbociclib.

Electrofisiología Cardíaca

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La $C_{m\acute{a}x}$ 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 (ABC) 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 aumento la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no altero la exposición a palbociclib en el resto de la población en un grado clínicamente relevante. En comparación con palbociclib administrado en condiciones de ayuno durante la noche, el ABC_{int} y la $C_{máx}$ 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. *In vitro*, la captación de palbociclib por los hepatocitos humanos se produjo fundamentalmente por difusión pasiva. Palbociclib no es sustrato de OATP1B1 o OATP1B 3.

Metabolismo

Los estudios publicados *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.

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 publicados *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 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 radioactiva 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 del 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 ó 2D6, y no es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 o 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

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

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Etnia

Mientras que los valores de las medias geométricas de ABC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$ de palbociclib fueron un 30% y 35% más elevadas en los sujetos japoneses sanos que, en los sujetos no asiáticos sanos, los valores de la media geométrica de la C_{min} de palbociclib en el estado estacionario fueron similares en los pacientes japoneses, asiáticos (excluyendo japoneses) y no asiáticos con cáncer de mama avanzado en PALOMA-3. Además, el perfil de seguridad de palbociclib en los pacientes japoneses fue similar al de los pacientes no japoneses después de la administración de 125 mg de palbociclib una vez al día de

acuerdo con el esquema 3/ 1. No se requiere un ajuste de dosis basado en la etnia japonesa.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

En estudios publicados realizados 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 publicados de ≥ 15 semanas de duración en rata los efectos sobre el metabolismo de la glucosa se relacionaron con los hallazgos en páncreas y los efectos secundarios en los ojos, dientes, riñón y tejido adiposo, se observaron cambios óseos solo en ratas después de 27 semanas de administración. Estas toxicidades sistémicas se observaron generalmente con exposiciones clínicamente relevantes basadas en el ABC. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc disminución del ritmo cardiaco, y aumento del intervalo RR y la tensión arterial sistólica) en perros monitorizados por telemetría a ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$. 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 ABC.

Alteración de la fertilidad

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

Se considera que palbociclib puede afectar la función reproductora y la fertilidad en varones humanos de acuerdo con los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la

vesícula seminal incluían una disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, menor motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción. Estos hallazgos se observaron en ratas y/o perros con exposiciones ≥ 7 veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica en humanos basada en el ABC, respectivamente. Se observó reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en ratas y perros después de un periodo sin tratamiento de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos en los órganos reproductores masculinos, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a los niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición humana clínica basada en el ABC.

Toxicidad para el desarrollo

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento con PALBOCICLIB debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

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

Cuando se administra junto a palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día, administrado de forma continua a lo largo de un ciclo de 28 días.

Consultar la información de prescripción de letrozol. En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con palbociclib en combinación con letrozol se debe combinar siempre con un agonista de LHRH.

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

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

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

Modificación de la Dosis:

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

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción / el retraso y/ o la reducción de la dosis temporalmente, o la interrupción permanente del tratamiento según los esquemas de reducción de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificación de las dosis recomendadas para PALBOCICLIB BIOSTATERA 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.

Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento con palbociclib y al principio de cada ciclo, así como el día 14 de los primeros 2 ciclos y de acuerdo con las indicaciones clínicas.

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

Tabla 2. Administración y modificación de la dosis de PALBOCICLIB BIOSTATERA – 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 BIOSTATERA y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un |

| | |
|--|--|
| | <p>grado \leq comenzar el nuevo ciclo con la misma dosis.</p> <p><u>Día 14 de los primeros 2 ciclos:</u> Continuar con PALBOCICLIB BIOSTATERA a la dosis actual hasta completar el ciclo. Repetir el hemograma completo el día 21.</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 en los ciclos posteriores.</p> |
| ANC ^b de Grado 3 (< 1,000 a 500/ mm ³) + fiebre + fiebre \geq 38.5 °C y/o infección | <p>Suspender el tratamiento con PALBOCICLIB BIOSTATERA hasta la recuperación al grado \leq 2. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p> |
| Grado 4 ^a | <p>Suspender el tratamiento con PALBOCICLIB BIOSTATERA hasta la recuperación al grado \leq 2. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p> |

Clasificación conforme a CTCAE 4.0

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

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

Tabla 3. Administración y modificación de la dosis de PALBOCICLIB BIOSTATERA – Toxicidades no hematológicas.

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

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE: Criterio Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis de PALBOCICLIB BIOSTATERA en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de PALBOCICLIB BIOSTATERA en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1 x límite superior de la normalidad [ULN] y aspartato aminotransferasa [AST) > 1 x ULN, o bilirrubina total > 1.0 a 1.5 x ULN y cualquier valor de AST). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total > 1.5 ULN y cualquier valor de AST) para proporcionar una recomendación sobre ajuste de dosis. Se administrará PALBOCICLIB BIOSTATERA a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgo y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad.

Insuficiencia Renal

No se requiere un ajuste de dosis de PALBOCICLIB BIOSTATERA en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 30 ml/min). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o que requieran hemodiálisis para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis. Se administrará PALBOCICLIB BIOSTATERA a pacientes con insuficiencia renal grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad.

Población pediátrica

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

Forma de administración

PALBOCICLIB BIOSTATERA se administra por vía oral. PALBOCICLIB BIOSTATERA se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida para asegurar una exposición uniforme a palbociclib.

Palbociclib no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo.

Las capsulas de PALBOCICLIB BIOSTATERA se debe ingerir enteras (no se deben masticar, triturar o abrirse antes de ingerirlas). No se debe tomar ninguna cápsula rota, agrietada o que no esté intacta.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de PALBOCICLIB BIOSTATERA en combinación con un inhibidor de la aromatasa 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 aromatasa. 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 de grado 3 ó 4. Se debe realizar una monitorización apropiada.

Infecciones

PALBOCICLIB BIOSTATERA 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 pacientes tratados con palbociclib, en comparación con los pacientes tratados en el comparador respectivo. Se notificaron infecciones de grado 3 y 4 en el 4,5% y el 0,7% de los pacientes tratados con palbociclib con cualquier combinación, respectivamente.

Se debe monitorizar 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.

Insuficiencia hepática

Al no disponer de datos, PALBOCICLIB BIOSTATERA se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal

Al no disponer de datos, PALBOCICLIB BIOSTATERA se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 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 BIOSTATERA a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de PALBOCICLIB BIOSTATERA (tras 3-5 semividas del inhibidor) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente del CYP3A.

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

Mujeres en edad fértil y sus parejas

Las mujeres en edad fértil o la pareja de mujeres en edad fértil, deben usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante administración de PALBOCICLIB BIOSTATERA.

Lactosa

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de palbociclib

Efectos de los inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib aumento la exposición total (ABC_{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.

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

Efectos de los inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyo el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib

aproximadamente en un 85 % y 70 %, respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de palbociclib.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan.

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 ABC_{inf} y la $C_{máx}$ 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 con los inductores moderados del CYP3A.

Efecto de los agentes reductores de la acidez

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

En condiciones de ayuno, la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib aproximadamente en un 62 % y 80 % respectivamente. Por lo tanto, PALBOCICLIB BIOSTATERA 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 PPI, no se espera ningún efecto clínicamente relevante de los antagonistas del receptor H₂ o los antiácidos locales sobre la exposición a palbociclib cuando palbociclib se toma con alimentos.

Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de palbociclib y midazolam aumentó los valores de ABC_{inf} y $C_{máx}$ 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 BIOSTATERA, ya que PALBOCICLIB BIOSTATERA puede aumentar su exposición.

Interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol

Los datos de interacción farmacológica (DDI) de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama, mostraron que no hubo ninguna interacción farmacológica entre

palbociclib y letrozol cuando los 2 medicamentos se administraron de manera concomitante.

Efecto de tamoxifeno sobre la exposición a palbociclib

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

Interacción farmacológica entre palbociclib y fulvestrant

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no 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.

Estudios *in vitro* con transportadores

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos del uso de palbociclib en mujeres embarazadas. Los estudios publicados realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda tomar PALBOCICLIB BIOSTATERA durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo menstrual (ratas hembra) o el apareamiento y la fertilidad en ratas (macho o hembra) en estudios publicados 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 publicados 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 esperma antes de comenzar el tratamiento con PALBOCICLIB BIOSTATERA.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de 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 publicados aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para RH y negativo para HER2.

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

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 38,4 % 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 5,2 % de los pacientes tratados con Palbociclib, independientemente de la combinación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas de un conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorizados publicados. La mediana de tiempo del tratamiento con palbociclib obtenida de un conjunto de datos agrupados en el momento del análisis de la supervivencia global (OS) final fue de 14,8 meses.

En la tabla 5 se enumeran las alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados publicados.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas basadas en datos agrupados de 3 estudios aleatorizados publicados (n=872)

| Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Término preferido (PT, por sus siglas en Inglés)* | Todos los grados n (%) | Grado 3 n(%) | Grado 4 n (%) |
|---|------------------------|--------------|---------------|
| Infecciones e infestaciones <i>Muy frecuentes</i> Infecciones ^b | 516 (59,2) | 49 (5,6) | 8 (0,9) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Muy frecuentes</i> Neutropenia ^c | 716 (82,1) | 500 (57,3) | 97 (11,1) |
| Leucopenia ^d | 424 (48,6) | 254 (29,1) | 7 (0,8) |
| Anemia ^e | 258 (29,6) | 45 (5,2) | 2 (0,2) |
| Trombocitopenia ^f | 194 (22,2) | 16 (1,8) | 4 (0,5) |
| <i>Frecuentes</i> Neutropenia febril | 12 (1,4) | 10 (1,1) | 2 (0,2) |

| | | | |
|--|------------|---------|---------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes</i> Apetito disminuido | 152 (17,4) | 8 (0,9) | 0 (0,0) |
| Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes</i> Disgeusia | 79 (9,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Trastornos oculares <i>Frecuentes</i> Visión borrosa | | | |
| Lagrimo | 48 (5,5) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| aumentado | 59 (6,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ojo seco | 36 (4,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuente</i> Epistaxis | 77 (8,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| EPI/neumonitis*,i | 12 (1,4) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> Estomatitis ^g | 264 (30,3) | 8 (0,9) | 0 (0,0) |
| Náuseas | 314 (36,0) | 5 (0,6) | 0 (0,0) |
| Diarrea | 238 (27,3) | 9 (1,0) | 0 (0,0) |
| Vómitos | 165 (18,9) | 6 (0,7) | 0 (0,0) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Muy frecuentes</i> Erupción ^h | 158 (18,1) | 7 (0,8) | 0 (0,0) |
| Alopecia | 234 (26,8) | N/A | N/A |
| Piel seca | 93 (10,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <i>Poco frecuente</i> Lupus eritematoso cutáneo* | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Trastornos generales y alteraciones en el de administración <i>Muy frecuentes</i> | | | |

| | | | |
|--------------------------------------|------------|----------|---------|
| Fatiga | 362 (41,5) | 23 (2,6) | 2 (0,2) |
| Astenia | 118 (13,5) | 14 (1,6) | 1 (0,1) |
| Pirexia | 115 (13,2) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Exploraciones complementarias | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | |
| ALT elevada | 92 (10,6) | 18 (2,1) | 1 (0,1) |
| AST elevada | 99 (11,4) | 25 (2,9) | 0 (0,0) |

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI=enfermedad pulmonar intersticial; N/n= número de pacientes, N/A=no aplica.

* Reacción adversa identificada durante la pos comercialización.

- a. Los PT están catalogados de acuerdo al MedDRA 17.1.
- b. Infecciones incluye todos los PT que pertenecen al sistema de clasificación de órganos infecciones e infestaciones.
- c. Neutropenia incluye los siguientes PT: neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos.
- d. Leucopenia incluye los siguientes PT: leucopenia, recuento disminuido de leucocitos.
- e. Anemia incluye los siguientes PT: anemia hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido.
- f. Trombocitopenia incluye los siguientes PT: trombocitopenia, recuento disminuido de plaquetas.
- g. Estomatitis incluye los siguientes PT: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, molestia orofaríngeo, dolor orofaríngeo; estomatitis.
- h. Erupción incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, acneiforme, erupción cutánea tóxica.
- i. EPI/neumonitis incluye cualquier PT notificado que forme parte de la consulta normalizada MedDRA de la enfermedad pulmonar intersticial (limitada).

Tabla 5 Alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados publicados (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 | 97,4 | 41,8 | 1,0 | 26,2 | 0,2 | 0,2 |
| Neutrófilos disminuidos | 95,6 | 57,5 | 11,7 | 17,0 | 0,9 | 0,6 |
| Anemia | 80,1 | 5,6 | N/A | 42,1 | 2,3 | N/A |
| Plaquetas disminuidas | 65,2 | 1,8 | 0,5 | 13,2 | 0,2 | 0,0 |
| AST aumentada | 55,5 | 3,9 | 0,0 | 43,3 | 2,1 | 0,0 |
| ASL aumentada | 46,1 | 2,5 | 0,1 | 33,2 | 0,4 | 0,0 |

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

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

*letrozol o fulvestrant.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de 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.

“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”

SOBREDOSIS

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

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2t47
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

PALBOCICLIB BIOSTATERA 75 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras blancas.

PALBOCICLIB BIOSTATERA 100 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras verdes

PALBOCICLIB BIOSTATERA 125 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas amarillas

Conservación

Conservar a una temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

BUZZO Bernardette
CUIL 27259408208

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Eczane Pharm S.A. Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: abril 2022.



MARTIN Luciano
CUIL 20293896373



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

**PALBOSTATERA 75
PALBOSTATERA 100
PALBOSTATERA 125
PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg & 125 mg
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada cápsula contiene:

PALBOSTATERA 75 contiene: Palbociclib 75 mg.

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Dióxido de titanio y gelatina.

PALBOSTATERA 100 contiene: Palbociclib 100 mg.

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Colorante FD&C amarillo N°6(CI 15985), Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI47005), azul brillante, Dióxido de titanio y gelatina.

PALBOSTATERA 125 contiene: Palbociclib 125 mg.

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Colorante FD&C amarillo N°6(CI 15985), Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI47005), Dióxido de titanio y gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico. Inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas.

Código ATC: L01XE33.

INDICACIONES

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

- En combinación con un inhibidor de la aromatasas.
- En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción

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

Propiedades Farmacodinámicas

A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Los ensayos con palbociclib en un panel de líneas celulares de cáncer de mama caracterizadas molecularmente, revelaron una alta actividad frente a los cánceres de mama luminales, en particular los cánceres de mama positivos para ER. En líneas celulares estudiadas, la pérdida del retinoblastoma (Rb), se asoció con una pérdida de actividad de palbociclib. Los análisis del mecanismo de acción revelaron que la combinación de palbociclib con antiestrógenos aumento la reactivación del Rb mediante la inhibición de la fosforilación de Rb, dando lugar a la reducción de la vía de señalización de E2F y la interrupción del crecimiento. Los estudios *in vivo* publicados, realizados en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo para ER derivado de un paciente (H8Cx-34) mostraron que combinación de palbociclib y letrozol aumenta la inhibición de la fosforilación de Rb, la vía de señalización descendente y el crecimiento del tumor dependiente de la dosis. Hay estudios en marcha en muestras de tumor fresco, para investigar la importancia de la expresión de Rb en la actividad de palbociclib.

Electrofisiología Cardíaca

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La $C_{m\acute{a}x}$ 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 (ABC) 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 aumento la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no altero la exposición a palbociclib en el resto de la población en un grado clínicamente relevante. En comparación con palbociclib administrado en condiciones de ayuno durante la noche, el ABC_{int} y la $C_{máx}$ 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. *In vitro*, la captación de palbociclib por los hepatocitos humanos se produjo fundamentalmente por difusión pasiva. Palbociclib no es sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

Metabolismo

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

La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios publicados *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 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 [^{14}C] palbociclib, se recuperó una mediana del 92 % de la dosis radioactiva 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 del 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 ó 2D6, y no es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 o 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

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

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

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

Población pediátrica

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

Insuficiencia hepática I

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

Insuficiencia renal

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

Etnia

Mientras que los valores de las medias geométricas de ABC_{inf} y $\text{C}_{\text{máx}}$ de palbociclib fueron un 30% y 35% más elevadas en los sujetos japoneses sanos que, en los sujetos no asiáticos sanos, los valores de la media geométrica de la C_{min} de palbociclib en el estado estacionario fueron similares en los pacientes japoneses, asiáticos (excluyendo japoneses) y no asiáticos con cáncer de mama avanzado en PALOMA-3. Además, el perfil de seguridad de palbociclib en los pacientes japoneses fue similar al de los pacientes no japoneses después de la administración de 125 mg de palbociclib una vez al día de

acuerdo con el esquema 3/ 1. No se requiere un ajuste de dosis basado en la etnia japonesa.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

En estudios publicados realizados 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 publicados de ≥ 15 semanas de duración en rata los efectos sobre el metabolismo de la glucosa se relacionaron con los hallazgos en páncreas y los efectos secundarios en los ojos, dientes, riñón y tejido adiposo, se observaron cambios óseos solo en ratas después de 27 semanas de administración. Estas toxicidades sistémicas se observaron generalmente con exposiciones clínicamente relevantes basadas en el ABC. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc disminución del ritmo cardiaco, y aumento del intervalo RR y la tensión arterial sistólica) en perros monitorizados por telemetría a ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en la $C_{m\acute{a}x}$. 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 ABC.

Alteración de la fertilidad

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

Se considera que palbociclib puede afectar la función reproductora y la fertilidad en varones humanos de acuerdo con los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la

vesícula seminal incluían una disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, menor motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción. Estos hallazgos se observaron en ratas y/o perros con exposiciones ≥ 7 veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica en humanos basada en el ABC, respectivamente. Se observó reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en ratas y perros después de un periodo sin tratamiento de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos en los órganos reproductores masculinos, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a los niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición humana clínica basada en el ABC.

Toxicidad para el desarrollo

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento con PALBOCICLIB debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

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

Cuando se administra junto a palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día, administrado de forma continua a lo largo de un ciclo de 28 días.

Consultar la información de prescripción de letrozol. En mujeres pre/ perimenopáusicas el tratamiento con palbociclib en combinación con letrozol se debe combinar siempre con un agonista de LHRH.

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

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

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

Modificación de la Dosis:

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

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción / el retraso y/ o la reducción de la dosis temporalmente, o la interrupción permanente del tratamiento según los esquemas de reducción de dosis que aparecen en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificación de las dosis recomendadas para PALBOSTATERA 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.

Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento con palbociclib y al principio de cada ciclo, así como el día 14 de los primeros 2 ciclos y de acuerdo con las indicaciones clínicas.

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

Tabla 2. Administración y modificación de la dosis de PALBOSTATERA – Toxicidades hematológicas

| Grado CTCAE | Modificaciones de la dosis |
|----------------------|---|
| Grado 1 o 2 | No se requiere un ajuste de dosis |
| Grado 3 ^a | Día 1 del ciclo: Suspender el tratamiento con PALBOSTATERA y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un |

| | |
|---|---|
| | <p>grado \leq comenzar el nuevo ciclo con la misma dosis.</p> <p>Día 14 de los primeros 2 ciclos:</p> <p>Continuar con PALBOSTATERA a la dosis actual hasta completar el ciclo. Repetir el hemograma completo el día 21.</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 en los ciclos posteriores.</p> |
| ANC ^b de Grado 3 ($< 1,000$ a $500/ \text{mm}^3$) + fiebre + fiebre ≥ 38.5 °C y/o infección | <p>Suspender el tratamiento con PALBOSTATERA hasta la recuperación al grado ≤ 2.</p> <p>Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p> |
| Grado ^{4a} | <p>Suspender el tratamiento con PALBOSTATERA hasta la recuperación al grado ≤ 2.</p> <p>Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p> |

Clasificación conforme a CTCAE 4.0

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

- La tabla se aplica a todas las reacciones adversas hematológicas, excepto la linfopenia (a menos que se relacione con acontecimientos clínico, p. ej., infecciones oportunistas).
- ANC: Grado 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1.500/\text{mm}^3$; Grado 3: $\text{ANC} 500 < 1.000/\text{mm}^3$, Grado 4: $\text{ANC} > 500/\text{mm}^3$.

Tabla 3. Administración y modificación de la dosis de PALBOSTATERA – Toxicidades no hematológicas.

| Clasificación de CTCAE | Modificaciones de la Dosis |
|---|--|
| Grado 1 ó 2 | No se requiere ajuste de dosis |
| Toxicidad no hematológica de grado \geq (si persiste a pesar del tratamiento médico óptimo) | <p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas a:</p> <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: Criterio Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis de PALBOSTATERA en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de PALBOSTATERA en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ 1 x límite superior de la normalidad [ULN] y aspartato aminotransferasa [AST] > 1 x ULN, o bilirrubina total > 1.0 a 1.5 x ULN y cualquier valor de AST). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total > 1.5 ULN y cualquier valor de AST) para proporcionar una recomendación sobre ajuste de dosis. Se administrará PALBOSTATERA a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad.

Insuficiencia Renal

No se requiere un ajuste de dosis de PALBOSTATERA en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 30 ml/min). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o que requieran hemodiálisis para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis. Se administrará PALBOSTATERA a pacientes con insuficiencia renal grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad.

Población pediátrica

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

Forma de administración

PALBOSTATERA se administra por vía oral. PALBOSTATERA se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida para asegurar una exposición uniforme a palbociclib.

Palbociclib no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de PALBOSTATERA en combinación con un inhibidor de la aromatasa en mujeres pre/ perimenopáusicas requiere la ablación o supresión ovárica con un agonista a de la LHRH dado el mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa. 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 de grado 3 ó 4. Se debe realizar una monitorización apropiada.

Infecciones

PALBOSTATERA 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 pacientes tratados con palbociclib, en comparación con los pacientes tratados en el comparador respectivo. Se notificaron infecciones de grado 3 y 4 en el 4,5% y el 0,7% pacientes tratados con palbociclib con cualquier combinación, respectivamente.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas 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.

Insuficiencia hepática

Al no disponer de datos, PALBOSTATERA se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal

Al no disponer de datos, PALBOSTATERA se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con palbociclib. La administración concomitante únicamente se debe

considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos. Si es inevitable la administración concomitante con un Inhibidor potente del CYP3A, se debe reducir la dosis de PALBOSTATERA a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de PALBOSTATERA (tras 3-5 semividas del inhibidor) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente del CYP3A.

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

Mujeres en edad fértil y sus parejas

Las mujeres en edad fértil o la pareja de mujeres en edad fértil, deben usar un método anticonceptivo altamente eficaz durante administración de PALBOSTATERA.

Lactosa

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de palbociclib

Efectos de los inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib aumento la exposición total (ABC_{inf}) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 et jugo de pomelo.

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

Efectos de los inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyo el ABC_{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 inductores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina y la 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 ABC_{inf} y la $C_{máx}$ 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 con los inductores moderados del CYP3A.

Efecto de los agentes reductores de la acidez

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

En condiciones de ayuno, la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (PPI) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de palbociclib aproximadamente en un 62 % y 80 % respectivamente. Por lo tanto, PALBOSTATERA 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 PPI, no se espera ningún efecto clínicamente relevante de los antagonistas del receptor H2 o los antiácidos locales sobre la exposición a palbociclib cuando palbociclib se toma con alimentos.

Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de palbociclib y midazolam aumentó los valores de ABC_{inf} y $C_{máx}$ 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 PALBOSTATERA, ya que PALBOSTATERA puede aumentar su exposición.

Interacción farmacológica entre palbociclib y letrozol

Los datos de interacción farmacológica (DDI) de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama, mostraron que no hubo ninguna interacción farmacológica entre

palbociclib y letrozol cuando los 2 medicamentos se administraron de manera concomitante.

Efecto de tamoxifeno sobre la exposición a palbociclib

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

Interacción farmacológica entre palbociclib y fulvestrant

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no 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.

Estudios *in vitro* con transportadores

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos del uso de palbociclib en mujeres embarazadas. Los estudios publicados realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda tomar PALBOSTATERA durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo menstrual (ratas hembra) o el apareamiento y la fertilidad en ratas (macho o hembra) en estudios publicados 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 publicados 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 esperma antes de comenzar el tratamiento con PALBOSTATERA.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de 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 publicados aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para RH y negativo para HER2.

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, diarrea, alopecia y trombocitopenia. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) de palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, anemia, aspartato aminotransferasa (AST) elevada, fatiga y alanina aminotransferasa (ALT) elevada.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 38,4 % 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 5,2 % de los pacientes tratados con Palbociclib, independientemente de la combinación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas de un conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorizados publicados. La mediana de tiempo del tratamiento con palbociclib obtenida de un conjunto de datos agrupados en el momento del análisis de la supervivencia global (OS) final fue de 14,8 meses.

En la tabla 5 se enumeran las alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados publicados.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas basadas en datos agrupados de 3 estudios aleatorizados publicados (n=872)

| Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Término preferido (PT, por sus siglas en Inglés)* | Todos los grados n (%) | Grado 3 n(%) | Grado 4 n (%) |
|---|---------------------------|-----------------|------------------|
| Infecciones e infestaciones <i>Muy frecuentes</i> Infecciones ^b | 516 (59,2) | 49 (5,6) | 8 (0,9) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Muy frecuentes</i> Neutropenia ^c | 716 (82,1) | 500 (57,3) | 97 (11,1) |
| Leucopenia ^d | 424 (48,6) | 254 (29,1) | 7 (0,8) |
| Anemia ^e | 258 (29,6) | 45 (5,2) | 2 (0,2) |
| Trombocitopenia ^f | 194 (22,2) | 16 (1,8) | 4 (0,5) |
| <i>Frecuentes</i> Neutropenia febril | 12 (1,4) | 10 (1,1) | 2 (0,2) |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes</i> Apetito disminuido | 152 (17,4) | 8 (0,9) | 0 (0,0) |
| Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes</i> Disgeusia | 79 (9,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Trastornos oculares <i>Frecuentes</i> Visión borrosa Lagrimo aumentado Ojo seco | 48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1) | 1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0) | 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuente</i> Epistaxis EPI/neumonitis*,i | 77 (8,8) 12 (1,4) | 0 (0,0) 1 (0,1) | 0 (0,0) 0 (0,0) |
| Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos | 264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9) | 8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7) | 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Muy frecuentes</i> Erupción ^h Alopecia Piel seca <i>Poco frecuente</i> Lupus eritematoso cutáneo* | 158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 1 (0,1) | 7 (0,8) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) | 0 (0,0) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) |
| Trastornos generales y alteraciones en el de administración <i>Muy frecuentes</i> | | | |

| | | | |
|--------------------------------------|------------|----------|---------|
| Fatiga | 362 (41,5) | 23 (2,6) | 2 (0,2) |
| Astenia | 118 (13,5) | 14 (1,6) | 1 (0,1) |
| Pirexia | 115 (13,2) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Exploraciones complementarias | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | |
| ALT elevada | 92 (10,6) | 18 (2,1) | 1 (0,1) |
| AST elevada | 99 (11,4) | 25 (2,9) | 0 (0,0) |

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EPI=enfermedad pulmonar intersticial; N/n= número de pacientes, N/A=no aplica.

* Reacción adversa identificada durante la pos comercialización.

- a. Los PT están catalogados de acuerdo al MedDRA 17.1.
- b. Infecciones incluye todos los PT que pertenecen al sistema de clasificación de órganos infecciones e infestaciones.
- c. Neutropenia incluye los siguientes PT: neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos.
- d. Leucopenia incluye los siguientes PT: leucopenia, recuento disminuido de leucocitos.
- e. Anemia incluye los siguientes PT: anemia hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido.
- f. Trombocitopenia incluye los siguientes PT: trombocitopenia, recuento disminuido de plaquetas.
- g. Estomatitis incluye los siguientes PT: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, molestia orofaríngeo, dolor orofaríngeo; estomatitis.
- h. Erupción incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, acneiforme, erupción cutánea tóxica.
- i. EPI/neumonitis incluye cualquier PT notificado que forme parte de la consulta normalizada MedDRA de la enfermedad pulmonar intersticial (limitada).

Tabla 5 Alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados publicados (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 | 97,4 | 41,8 | 1,0 | 26,2 | 0,2 | 0,2 |
| Neutrófilos disminuidos | 95,6 | 57,5 | 11,7 | 17,0 | 0,9 | 0,6 |
| Anemia | 80,1 | 5,6 | N/A | 42,1 | 2,3 | N/A |
| Plaquetas disminuidas | 65,2 | 1,8 | 0,5 | 13,2 | 0,2 | 0,0 |
| AST aumentada | 55,5 | 3,9 | 0,0 | 43,3 | 2,1 | 0,0 |
| ASL aumentada | 46,1 | 2,5 | 0,1 | 33,2 | 0,4 | 0,0 |

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

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

*letrozol o fulvestrant.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de 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.

“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”

SOBREDOSIS

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

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2t47
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

PALBOSTATERA 75: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras.

PALBOSTATERA 100: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras.

PALBOSTATERA 125: Estuche conteniendo 21 cápsulas duras.

Conservación

Conservar a una temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Ante cualquier reclamo técnico o reporte de eventos adversos del producto, el paciente puede comunicarse con LABORATORIOS JAYOR S.R.L. al teléfono (+54 11) 5353 2130.

Última revisión: abril 2022.



MARTIN Luciano
CUIL 20293896373



ROTULO PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO IMPRESO

PALBOSTATERA 75

PALBOCICLIB 75 mg

Laboratorio Jayor S.R.L

Lote:

Vencimiento:



MARTIN Luciano
CUIL 20293896373

Página 1 de 1

Página 1 de 1



Firmado digitalmente por LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
Bernardette BUZZO
Fecha y hora: 25.08.2023 07:14:33

ROTULO PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO IMPRESO

PALBOSTATERA 100

PALBOCICLIB 100 mg

Laboratorio Jayor S.R.L

Lote:

Vencimiento:



MARTIN Luciano
CUIL 20293896373

Página 1 de 1

Página 1 de 1



Firmado digitalmente por:
Bernardette BUZZO
Fecha y hora: 25.08.2023 07:14:34

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

ROTULO PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO IMPRESO

PALBOSTATERA 125

PALBOCICLIB 125 mg

Laboratorio Jayor S.R.L

Lote:

Vencimiento:



MARTIN Luciano
CUIL 20293896373

Página 1 de 1

Página 1 de 1



Firmado digitalmente por LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
Bernardette BUZZO
Fecha y hora: 25.08.2023 07:14:36

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

PALBOSTATERA 75
PALBOCICLIB 75 mg
Cápsulas duras
Via oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Palbociclib 75 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Dióxido de titanio y gelatina.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Contenido: 21 cápsulas.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a una temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

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

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

Laboratorios Jayor S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Pcia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Eczane Pharm S.A. Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires.



MARTIN Luciano
CUIL 20293896373



Firmado digitalmente por:
Bernardette BUZZO
Fecha y hora: 25.08.2023 07:14:36

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

14 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 9393

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

CERTIFICADO N° 59987

TROQUELES EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000336-22-3

| Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica | Troquel |
|---|---------|
| PALBOCICLIB 75 mg - CAPSULA DURA | 675484 |
| PALBOCICLIB 100 mg - CAPSULA DURA | 675497 |
| PALBOCICLIB 125 mg - CAPSULA DURA | 675500 |



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 14 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9393

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59987

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS JAYOR SRL

Nº de Legajo de la empresa: 7459

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PALBOSTATERA 75

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) |
|-----------------------|
|-----------------------|

| |
|---|
| ESTEARATO DE MAGNESIO 5,4 mg POLVO LACTOSA MONOHIDRATO 55,775 mg POLVO GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 16,2 mg POLVO DIOXIDO DE TITANIO 0,5226 mg CAPSULA DURA GELATINA 60,4774 mg CAPSULA DURA CELULOSA MICROCRISTALINA 111,55 mg POLVO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6,075 mg POLVO |
|---|

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

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

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 21 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 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: L01X

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
(C1087AA1), CABA

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

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas.

Vía/s de administración: ORAL

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

En combinación con un inhibidor de la aromatasas. - En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de 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 |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Nombre comercial: PALBOSTATERA 100

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) |
|-----------------------|
|-----------------------|

| |
|---|
| GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 21,6 mg POLVO GELATINA 75,5265 mg CAPSULA DURA ESTEARATO DE MAGNESIO 7,2 mg POLVO COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,1064 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 8,1 mg POLVO DIOXIDO DE TITANIO 0,2713 mg CAPSULA DURA LACTOSA MONOHIDRATO 74,37 mg POLVO AZUL BRILLANTE 0,0912 mg CAPSULA DURA COLORANTE FD&C AMARILLO N° 6 (CI 15985) 0,0046 mg CAPSULA DURA CELULOSA MICROCRISTALINA 148,73 mg POLVO |
|---|

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

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

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 21 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

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
(C1087AA1), CABA

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

Otras condiciones de conservación: 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: L01X

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de las quininas dependientes de ciclinas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PALBOCICLIB está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2): -
En combinación con un inhibidor de la aromatasa. - En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de 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 |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b)Acondicionamiento primario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: PALBOSTATERA 125

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)

GELATINA 96,5932 mg CAPSULA DURA
 COLORANTE FD&C AMARILLO N° 6 (CI 15985) 0,0134 mg CAPSULA DURA
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10,13 mg POLVO
 GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 27 mg POLVO
 CELULOSA MICROCRISTALINA 185,92 mg POLVO
 DIOXIDO DE TITANIO 0,277 mg CAPSULA DURA
 COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,1164 mg CAPSULA DURA
 ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg POLVO
 LACTOSA MONOHIDRATO 92,96 mg POLVO

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

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
 (C1087AA1), CABA

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

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

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 21 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 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: L01X

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de las quininas dependientes de ciclinas.

Vía/s de administración: ORAL

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

En combinación con un inhibidor de la aromatasa. - En combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A | 5982/19 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000336-22-3

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
(C1087AA1), CABA

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



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
(C1087AA1), CABA

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



Ministerio de Salud
Argentina



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

