

Pariterib

Palbociclib 75 mg, 100 mg y 125 mg



CÁPSULAS DURAS
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de proteína quinasa.
Código ATC: L01XE03

INDICACIONES

PARITERIB está indicado para el tratamiento del Cáncer de Mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor tiroxina (RH) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

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

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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis recomendada es de 125 mg de **PARITERIB**, por vía oral, 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 **PARITERIB** debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad insoportable. Cuando se administra junto con **PARITERIB**, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día, administrado de forma continua a lo largo de un ciclo de 28 días (ver prospecto de letrozol). En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con Palbociclib en combinación con letrozol se debe combinar siempre con un agonista de LHRH.

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

Las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la LHRH antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de **PARITERIB** y fulvestrant, de acuerdo con la práctica clínica local.

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

Ajuste de dosis

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

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

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendada para **PARITERIB** debido a reacciones adversas

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

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

Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento con **PARITERIB** y al principio de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos y según lo indicado clínicamente.

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

Antes de tomar **PARITERIB** se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (FAN) $\geq 1000/\text{mm}^3$ y un recuento de plaquetas $\geq 60000/\text{mm}^3$.

Tabla 2: Administración y modificación de la dosis de **PARITERIB** - Toxicidades hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis. Día 1 del ciclo: Suspender el tratamiento con PARITERIB hasta la recuperación al grado ≤ 1 y repetir el hemograma completo en 1 semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un grado ≤ 2 , comenzar el nuevo ciclo con la misma dosis. Día 15 de los primeros 2 ciclos: En caso de ser grado 3 el día 15, continuar con PARITERIB a la dosis actual hasta completar el ciclo y repetir el hemograma completo el día 22. En caso de ser Grado 4 el día 22, ver la pauta de modificación de la dosis para el grado 4 a continuación. Considerar reducir la dosis en los casos de recuperación prolongada (>1 semana) de la neutropenia grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente el día 1 de los ciclos posteriores.
ANC* Grado 3 (<1 000 a 500/mm ³) + fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ y/o infección	En cualquier momento: Suspender el tratamiento con PARITERIB hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4*	En cualquier momento: Suspender el tratamiento con PARITERIB hasta la recuperación al grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

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

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

Tabla 3: Administración y modificación de la dosis de **PARITERIB** - Toxicidades no hematológicas

Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere un ajuste de dosis. Suspender el tratamiento hasta que los síntomas remitan a: - Grado ≤ 1 - Grado ≤ 2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente) Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos

Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con **PARITERIB** en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave/neumonitis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de **PARITERIB** en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de **PARITERIB** es de 75 mg una vez al día en el esquema 3/1.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de **PARITERIB** en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (clearance de creatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). No se dispone de datos suficientes en pacientes que requieran hemodiálisis para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis en esta población de pacientes.

Populación pediátrica

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

Forma de administración

PARITERIB se administra por vía oral. **PARITERIB** se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida para asegurar una exposición uniforme al Palbociclib. **PARITERIB** no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

ADVERTENCIAS

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de Palbociclib en combinación con un inhibidor de la 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 grado 3 o 4. Se debe realizar una monitorización apropiada.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) /neumonitis

Puede producirse EPI y/o neumonitis, graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con Palbociclib cuando se utiliza en combinación con hormonoterapia.

En todos los estudios clínicos, el 1,4 % de los pacientes tratados con Palbociclib presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,1 % de grado 3 y no se notificaron casos de grado 4 o mortales. Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis en el ámbito de la experiencia poscomercialización, con informes de muertes.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., hipoxia, tos, disnea). En pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y que se sospeche que han desarrollado EPI/neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Palbociclib y se debe evaluar al paciente. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Palbociclib en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones

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

En ensayos clínicos aleatorizados se ha notificado una mayor proporción de infecciones en los pacientes tratados con Palbociclib, en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador respectivo. Se notificaron infecciones grado 3 y 4 en el 5,6 % y el 0,9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Palbociclib con cualquier combinación.

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

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

Tromboembolismo venoso

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos en pacientes tratados con Palbociclib. Se debe monitorizar la presencia de signos y síntomas de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en los pacientes, así como administrarse un tratamiento médico apropiado.

Insuficiencia hepática

PARITERIB se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, con una estrecha monitorización de los signos de toxicidad.

Insuficiencia renal

PARITERIB se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, con una estrecha monitorización de los signos de toxicidad.

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 CYP3A4, se debe reducir la dosis de Palbociclib a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de Palbociclib (tras 3-5 semividas del inhibidor) hasta la dosis utilizada antes de comenzar la administración del inhibidor potente del CYP3A4.

La administración concomitante de Palbociclib con el inductor del CYP3A4 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 CYP3A4.

Mujeres en edad fértil y sus parejas

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

Lactosa

Las cápsulas de Palbociclib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos

Palbociclib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT2A1. In vivo, Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A4.

Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de Palbociclib

Tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad.

La administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol y una única dosis de 125 mg de Palbociclib aumentó la exposición total (AUC₀₋₂₄) y la concentración máxima (C_{max}) de Palbociclib aproximadamente en un 87 % y 34 % respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de Palbociclib.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 incluyendo, entre otros: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, neflavin, posaconazol, saquinavir, telaprevir, voriconazol, y otros. Si es inevitable la administración concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de Palbociclib a 75 mg al día. No se requiere un ajuste de dosis con los inhibidores débiles o moderados del CYP3A4.

Efecto de los inductores del CYP3A4

La administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina y una única dosis de 125 mg de Palbociclib disminuyó el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de Palbociclib aproximadamente en un 85 % y 70 %, respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de Palbociclib.

Se debe evitar el uso concomitante de Palbociclib con inductores potentes del CYP3A4 incluyendo, entre otros, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina e Hierba de San Juan.

La administración concomitante de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinilo, un inductor moderado del CYP3A4 y una única dosis de 125 mg de Palbociclib disminuyó el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de Palbociclib aproximadamente en un 32 % y 11 % respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de Palbociclib. No se requiere un ajuste de dosis para la administración concomitante de Palbociclib con inductores moderados del CYP3A4.

Efecto de los agentes reductores de la acidez

En condiciones posprandiales (ingesta de alimentos moderados en grasas), la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (IBP) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de Palbociclib disminuyó el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de Palbociclib aproximadamente en un 41 %, pero tuvo un efecto limitado sobre el AUC₀₋₂₄ (disminución del 13 %) comparado con una única dosis de 125 mg de Palbociclib. En condiciones de ayuno, la administración concomitante de múltiples dosis del IBP rabeprazol y una única dosis de 125 mg de Palbociclib disminuyó el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de Palbociclib aproximadamente en un 62 % y 80 % respectivamente. Por lo tanto, Palbociclib se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida.

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

Efectos de Palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A4 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 AUC₀₋₂₄ y C_{max} de midazolam en un 61 % y 37 %, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam en monoterapia.

Puede que se deba reducir la dosis de los sustratos del CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fenilpiridina, quinidina, sirolimus y tacrolimus) cuando se administren de manera concomitante con Palbociclib, ya que Palbociclib puede aumentar su exposición.

Interacción farmacológica entre Palbociclib y letrozol

Los datos de interacción farmacológica (DDI drug-drug interaction) de un ensayo clínico en pacientes con Cáncer de Mama, mostraron que no hubo ninguna interacción farmacológica entre Palbociclib y letrozol cuando los 2 medicamentos se administraron de manera concomitante.

Efecto de tamoxifeno sobre la exposición a Palbociclib

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

Interacción farmacológica entre Palbociclib y fulvestrant

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

Interacción farmacológica entre Palbociclib y anticonceptivos orales

No se han realizado estudios DDI entre Palbociclib y anticonceptivos orales.

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, dabigatran, colchicina) o BCRP (p. ej., pravastatina, resveratrol, flavastatina) puede aumentar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas de estos. Según los datos obtenidos in vitro, Palbociclib podría inhibir la captación del transportador de cationes orgánicos OCT1 y, por lo tanto, podría aumentar la exposición a los medicamentos que son sustratos de este transportador (p. ej., mefloquina).

Interacción farmacológica entre Palbociclib y estatinas

El uso concomitante de Palbociclib con estatinas que son sustratos del CYP3A4 y/o la BCRP puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis debido al aumento de la concentración plasmática de estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis, incluidos casos mortales, tras la administración concomitante de Palbociclib con simvastatina o atorvastatina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo estral (ratas hembra) o el apareamiento y la fertilidad en macho (macho hembra) en estudios de reproducción no clínicos. No obstante, no se han obtenido datos clínicos sobre la fertilidad en humanos. Según los hallazgos en los órganos reproductores masculinos (degeneración de los túbulos seminíferos en los testículos, hipospermia epididimal, baja motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción prostática) en estudios de seguridad no clínicos, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con Palbociclib. Por lo tanto, los hombres deberían considerar la conservación de semen antes de comenzar el tratamiento con Palbociclib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de Palbociclib se basa en datos agrupados desde tres estudios randomizados de 872 pacientes que recibieron Palbociclib en combinación con hormonoterapia (N= 527 en combinación con letrozol y N= 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en Cáncer de Mama avanzado o metastásico con RH positivos y HER2 negativo y durante la experiencia poscomercialización.

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, eritema, anemia, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas de Palbociclib más frecuentes (≥2%) Grado 3 fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga e infecciones.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 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. 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, por sus siglas en inglés) 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.

Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente dentro de la clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 4. Reacciones adversas basadas en datos agrupados de 3 estudios aleatorizados (n=872) y durante la poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Término preferido (PT, por sus siglas en inglés) ^a	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes			
Infecciones ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8(0,9)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes			
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)
Frecuentes			
Neutropenia febril	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes			
Disminución del apetito	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes			
Disgeusia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos oculares			
Frecuentes			
Visión borrosa	48(5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Lagrimeo aumentado	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ojo seco	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos vasculares			
Frecuentes			
Tromboembolismo venoso ^g	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			
Epistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
EPI/neumonitis ^h	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes			
Estomatitis ⁱ	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			
Muy frecuentes			
Erupción ^j	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)
Frecuentes			
Eritodermia palmoplantar	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poco frecuentes			
Lupus eritematoso cutáneo	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes			
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			
Muy frecuentes			
ALT elevada	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST elevada	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
Frecuentes			
Creatinina en sangre aumentada	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

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

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, queritis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, malestar orofaríngeo, dolor orofaríngeo, estomatitis.

h. Erupción incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acroiforme, erupción cutánea tóxica.

i. EPI/neumonitis incluye cualquier PT notificado que forme parte de la consulta normalizada MedDRA de la enfermedad pulmonar intersticial (limitada).

j. Tromboembolismo venoso incluye los siguientes PT: embolia pulmonar, embolia, trombosis venosa profunda, embolia periférica, trombosis.

Tabla 5. Alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de 3 estudios aleatorizados (n=872)

Alteraciones analíticas	Palbociclib con letrozol o fulvestrant			Grupos comparadores*		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Leucocitos disminuidos	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrófilos disminuidos	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Creatinina en sangre aumentada	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
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
ALT aumentada	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; N/A = no aplica

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

* letrozol o fulvestrant

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En total, se notificó neutropenia de cualquier grado en 716 pacientes (82,1 %) que recibieron Palbociclib independientemente de la combinación, notificándose neutropenia grado 3 en 500 pacientes (57,3 %) y neutropenia grado 4 en 97 pacientes (11,1 %).

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

Se ha notificado neutropenia febril en el 0,9 % de los pacientes que recibieron Palbociclib en combinación con fulvestrant y en el 1,7 % de los pacientes que recibieron Palbociclib en combinación con letrozol.

Se ha notificado neutropenia febril en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron Palbociclib en todo el programa clínico global.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacodinámicas

A través de la inhibición de CDK4/6, Palbociclib reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Los ensayos con Palbociclib en un panel de líneas celulares de Cáncer de Mama caracterizadas molecularmente, revelaron una alta actividad frente a los cánceres de mama luminales, en particular los cánceres de mama con receptores estrogénicos (RE) positivos. En líneas celulares estudiadas, la pérdida de la proteína del retinoblastoma (Rb) se asoció con una pérdida de actividad de Palbociclib. Sin embargo, en un estudio de seguimiento con muestras tumorales recientes, no se observó relación entre la expresión de Rb1 y la respuesta tumoral. Del mismo modo no se observó relación al estudiar la respuesta a Palbociclib en modelos *in vivo* con xenoinjerto derivados de pacientes (modelos PDX).

Electrofisiología cardíaca

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

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

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

Efecto de los alimentos

El AUC_{0-∞} y la C_{max} de Palbociclib aumentaron en un 22 % y un 26 %, respectivamente, cuando se administró con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente de 800 a 1.000 calorías con 150, 250 y de 500 a 600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente) en un 9 % y un 10 %, respectivamente, cuando se administró con una comida moderada en grasas (aproximadamente de 500 a 700 calorías con de 75 a 105, de 250 a 350 y de 175 a 245 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente), en comparación con los administrados en condiciones de ayuno durante la noche. De acuerdo con estos resultados Palbociclib se pueden tomar con o sin alimentos.

Distribución

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

Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que Palbociclib presenta un extenso metabolismo hepático en humanos. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 125 mg de [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 y la principal sustancia en su forma circulante en el plasma.

La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de Palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 25,8 % de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosolísticas hepáticas, y enzimas de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucrados en el metabolismo de Palbociclib.

Eliminación

La media geométrica aparente de la eliminación (Cl/F) oral de Palbociclib fue de 63 l/h y la media de la semivida de eliminación plasmática fue de 28,8 horas en pacientes con Cáncer de Mama avanzado.

En 6 varones sanos a quienes se les administró una única dosis por vía oral de [¹⁴C] Palbociclib, se recuperó una mediana del 92 % de la dosis radiactiva total administrada en un plazo de 15 días; la principal vía de excreción fueron las heces (74 % de la dosis), mientras que el 17 % de la dosis se recuperó en la orina. La excreción de Palbociclib inalterado en las heces y la orina fue del 2 % y del 7 % de la dosis administrada, respectivamente.

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

Los estudios *in vitro* indican que Palbociclib tiene bajo potencial para inhibir la actividad del transportador de aniones orgánicos (OAT1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT2), el polipeptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, 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 presentó ningún efecto sobre la exposición a Palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron ningún efecto clínico importante sobre la exposición a Palbociclib.

Insuficiencia hepática

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función hepática indican que la exposición a Palbociclib libre (AUC_{0-∞} libre) disminuyó en un 17 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y aumentó en un 34 % y un 77 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. La exposición máxima a Palbociclib libre (C_{max} libre) aumentó un 7 %, 36 % y 72 % para la insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 40 sujetos presentaban insuficiencia hepática leve según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EEUU (bilirrubina total < límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) > LSN, o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 × LNS y cualquier valor de AST, la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Palbociclib.

Insuficiencia renal

Los datos de un ensayo farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función renal indican que la exposición a Palbociclib total (AUC_{0-∞}) aumentó un 39 %, 42 % y 31 % con insuficiencia renal leve (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), moderada (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) y grave (CrCl < 30 ml/min), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min). La exposición máxima a Palbociclib (C_{max}) aumentó en un 17 %, 12 % y 15 % para la insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Además, según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer avanzado, en el que 73 pacientes presentaban insuficiencia renal leve y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal moderada, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de Palbociclib. La farmacocinética de Palbociclib no se ha estudiado en pacientes que requieren hemodíalisis.

Raza

En un estudio farmacocinético llevado a cabo en voluntarios sanos, los valores de AUC_{0-∞} y C_{max} de Palbociclib fueron un 30 % y 35 % más elevados, respectivamente, en los sujetos japoneses que en los sujetos no asiáticos tras una única dosis oral. Sin embargo, este hallazgo no se replicó de manera sistemática en los estudios posteriores llevados a cabo en pacientes japonesas o asiáticas con Cáncer de Mama múltiples dosis. Según un análisis de los datos farmacocinéticos, de seguridad y eficacia acumulados de todas las poblaciones asiáticas y no asiáticas, no se considera necesario un ajuste de dosis en base a la raza asiática.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

PARITERIB / PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg. Envase conteniendo 21 y 83 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

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

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



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.452

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

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Paraguay: Representado por: KHAFRI S.A., Avda. Aviadores del Chaco 2050 c/ Dr. Vasconcellos, Asunción, Paraguay.

Farm. Mirna Torres, R.P. N° 3057.

En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología, sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelós, Asunción, Paraguay, Tel.: 220 418.

Bolivia / Ecuador / El Salvador / Guatemala / Honduras / Nicaragua / Paraguay / Rep. Dominicana:

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Venta bajo receta médica.

Ecuador: Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.