

Perciclib®

Palbociclib 75 mg

Palbociclib 100 mg

Palbociclib 125 mg



Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada cápsula dura de **Perciclib®** 75 mg contiene: Palbociclib 75 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina.

Cada cápsula dura de **Perciclib®** 100 mg contiene: Palbociclib 100 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina.

Cada cápsula dura de **Perciclib®** 125 mg contiene: Palbociclib 125 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina.

Este medicamento contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Perciclib® es un agente antineoplásico, inhibidor de la proteína-quinasa.

Código ATC: L01EF01.

INDICACIONES

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

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa;

- en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L01EF01.

Propiedades farmacodinámicas

Perciclib® pertenece al Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, inhibidores de la proteína-quinasa.

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.

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 RE. En líneas celulares estudiadas, la pérdida de la proteína de 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 xenoinjertos 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).

Propiedades farmacocinéticas

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

Efecto de los alimentos

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

Distribución

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

Biotransformación

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que Palbociclib sufre un extenso metabolismo hepático en humanos. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 125 mg de [¹⁴C] Palbociclib a humanos, las principales vías metabólicas primarias de Palbociclib incluyeron la oxidación y la sulfonación, mientras que la aclación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores.

Palbociclib fue la principal sustancia derivada del fármaco circulante en el plasma. La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de Palbociclib fue el principal

componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y enzimas de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucradas en el metabolismo de Palbociclib.

Eliminación

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

In vitro, Palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6, y no es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 o 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes. Los estudios *in vitro* indican que Palbociclib tiene bajo potencial para inhibir la actividad del transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) a concentraciones clínicamente relevantes.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

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

Población pediátrica

La farmacocinética de Palbociclib no se ha evaluado en pacientes <18 años.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Los datos de un estudio farmacocinético llevado a cabo en sujetos con diversos grados de función renal indican que la exposición a Palbociclib total (ABC_{inf}) aumentó un 39%, 42% y 31% con insuficiencia renal leve (60 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 requieran hemodiálisis.

Etnia

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perciclib® es una formulación de administración oral.

Posología

El tratamiento con **Perciclib®** se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

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

Cuando se administra junto con Palbociclib, el inhibidor de la aromatasa se debe administrar de acuerdo con la pauta de administración indicada en el prospecto/información para prescribir. En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con Palbociclib en combinación con un inhibidor de la aromatasa 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, y una vez al mes a partir de entonces. Consultar el prospecto 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 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 prescrita se debe tomar a la hora habitual.

Ajuste de dosis

Se recomienda modificar la dosis de **Perciclib®** 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. Modificaciones de la dosis recomendada para Perciclib® 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 **Perciclib®** y al principio de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos y según esté clínicamente indicado.

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

Antes de tomar **Perciclib®** se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1.000/mm³ y un recuento de plaquetas ≥ 50.000/mm³.

Tabla 2. Administración y modificación de la dosis de Perciclib® - Toxicidades hematológicas.

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

LLN = límite inferior de la normalidad.

a. La tabla se aplica a todas las reacciones adversas hematológicas, excepto la linopenia (a menos que se relacione con acontecimientos clínicos, por ej., infecciones oportunistas).

b. ANC: Grado 1: ANC < LLN - 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 Perciclib® - Toxicidades no hematológicas.

| Grado CTCAE | Modificaciones de la dosis |
|---|--|
| Grado 1 o 2 | No se requiere un ajuste de dosis. |
| Toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico) | Suspender el tratamiento hasta que los síntomas remitan a: <ul style="list-style-type: none">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 **Perciclib®** en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave/neumonitis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Perciclib®** en niños y adolescentes <18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Perciclib® se administra por vía oral. Perciclib® 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 cápsulas de **Perciclib®** 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 alguno de los excipientes.
- El uso de preparados que contengan hierba de San Juan/Hipérico.

ADVERTENCIAS

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de **Perciclib®** 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 o 4. Se debe realizar una monitorización apropiada.
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis
Pueden producirse EPI y/o neumonitis, graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con Palbociclib cuando se toman 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 (por ejemplo, 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 **Perciclib®** y se debe evaluar al paciente. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con **Perciclib®** 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 de grado 3 y 4 en el 5,6% y el 0,9%, respectivamente, de los pacientes tratados con Palbociclib con cualquier combinación. 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

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

Insuficiencia renal

Perciclib® 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 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 **Perciclib®** a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de **Perciclib®** (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 la administración de **Perciclib®**.

Lactosa

Este medicamento contiene 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.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

PRECAUCIONES

Palbociclib se metaboliza principalmente por el CYP3A y la enzima sulfotransferasa (SULT) SULT2A1. *In vivo*, Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A. Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Palbociclib.

Efectos de los inhibidores del CYP3A

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

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros: claritromicina, idinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nefnavir, 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 disminuyó el ABC_{inf} y la C_{max} de Palbociclib aproximadamente en un 85% y 70%, respectivamente, en comparación con una única dosis de 125 mg de Palbociclib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A incluyendo, entre otros, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan.

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_{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 con los inductores moderados del CYP3A.

Efecto de los agentes reductores de la acidez

En condiciones pospandriales (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_{max} de Palbociclib aproximadamente en un 41%, pero tuvo un efecto limitado sobre el ABC_{inf}(disminución del 13%) comparado con una única dosis de 125 mg de 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 ABC_{inf} y la C_{max} de Palbociclib aproximadamente en un 62% y 80% respectivamente. Por lo tanto, **Perciclib®** 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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Perciclib® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No obstante, Perciclib® 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 Perciclib® se basa en datos agrupados de 872 pacientes que recibieron Palbociclib en combinación con hormonoterapia (N=527 en combinación con letrozol y N=345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para 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 (≥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. 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.

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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥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 (N=872).

| Sistema de clasificación de órganos | Todos los grados n (%) | Grado 3 n (%) | Grado 4 n (%) |
|--|------------------------|---------------|---------------|
| Frecuencia | | | |
| Término preferido (PT, por sus siglas en inglés)^o | | | |
| Infecciones e infestaciones | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | |
| Infecciones ^o | 516 (59,2) | 49 (5,6) | 8 (0,9) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | |
| Neutropenia | 716 (82,1) | 500 (57,3) | 97 (11,1) |
| Leucopenia | 424 (48,6) | 254 (29,1) | 7 (0,8) |
| Anemia | 258 (29,6) | 45 (5,2) | 2 (0,2) |
| Trombocitopenia | 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 | 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | |
| <i>Frecuentes</i> | | | |
| Epistaxis | 77 (8,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| EPI/neumonitis ^o | 12 (1,4) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | |
| Estomatitis | 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 | 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 frecuentes</i> | | | |
| Lupus eritematoso cutáneo ^o | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar 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 poscomercialización.*

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 orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis.

h. Erupción incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, 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 (N=872).

| Alteraciones analíticas | Palbociclib con letrozol o fulvestrant | | | Grupos comparadores ^o | | |
|-------------------------|--|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 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 |
| ALT 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 del Cáncer de los EEUU (CTCAE del NCI) versión 4.0 del grado de gravedad.

**Letrozol o fulvestrant*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En total, se notificó neutropenia de cualquier grado en 716 pacientes (82,1%) que recibieron Palbociclib independientemente de la combinación, notificándose neutropenia de grado 3 en 500 pacientes (57,3%) y neutropenia de grado 4 en 97 pacientes (11,1%) (ver tabla 4). La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración de la neutropenia de grado ≥ 3 fue de 7 días en los 3 estudios clínicos aleatorizados.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis con Palbociclib se puede producir tanto toxicidad gastrointestinal (por ej., náuseas, vómitos) como hematológica (por 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 Dr. Ricardo Gutierrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

Centro Nacional de Toxicología: 0800-333-0160.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532**.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.

Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

- ¿Qué es Perciclib® y para qué se utiliza?**
- ¿Qué debe saber antes de iniciar el tratamiento con Perciclib®?**
- ¿Cómo utilizar Perciclib®?**
- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Perciclib®?**
- ¿Cómo debo conservar Perciclib®?**
- Contenido del envase e información adicional.**

1. ¿Qué es Perciclib® para qué se utiliza?

Perciclib® contiene la sustancia activa Palbociclib.

Perciclib® es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Palbociclib. Palbociclib funciona bloqueando unas proteínas denominadas quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, que regulan el crecimiento y la división de las células. El bloqueo de esas proteínas puede frenar el crecimiento de las células cancerígenas y retrasar la progresión del cáncer.

Su médico puede indicarle Perciclib® para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de mama (positivos para el receptor hormonal y negativos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), que se han extendido más allá del tumor original y/o a otros órganos. Se administra junto a inhibidores de la aromatasa o fulvestrant, que se usan como tratamientos hormonales contra el cáncer.

2. ¿Qué debe saber antes de iniciar el tratamiento con Perciclib®?

Antes de iniciar el tratamiento con Perciclib® Ud. debe conocer

¿Qué personas no deberían utilizar Perciclib®?

No debe utilizar Perciclib® si Ud.:

• es alérgico al Palbociclib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

• toma de preparados que contengan hierba de San Juan, una planta medicinal utilizada para tratar la depresión y la ansiedad leves.

Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, no tome Perciclib® y consulte a su médico inmediatamente.

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando Perciclib®.

Hable con su médico antes de recibir Perciclib®.

Perciclib® puede reducir el número de glóbulos blancos y debilitar su sistema inmunitario. Por lo tanto, puede correr un mayor riesgo de contraer una infección mientras esté tomando Perciclib®.

Informe a su médico o farmacéutico si tiene signos o síntomas de una infección, como escalofríos o fiebre. Se le realizarán análisis de sangre periódicos durante el tratamiento para comprobar si Perciclib® afecta a las células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).

Perciclib® puede producir inflamación pulmonar grave o potencialmente mortal durante el tratamiento que puede conducir a la muerte. Informe a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma nuevo o que empeore, incluidos:

• Dificultad para respirar o falta de aliento.

• Tos seca.

• Dolor en el pecho.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Perciclib®

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

En particular, los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Perciclib®:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir y saquinavir utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.

• Claritromicina y telitromicina, antibióticos utilizados para tratar infecciones causadas por bacterias.

• Voriconazol, itraconazol, ketoconazol y posaconazol, utilizados para tratar infecciones causadas por hongos.

• Nefazodona, utilizada para tratar la depresión.

Perciclib® puede aumentar los efectos adversos asociados a los siguientes medicamentos:

• Quinidina, utilizada generalmente para tratar problemas del ritmo cardíaco.

• Colchicina, utilizada para tratar la gota.

• Pravastatina y rosuvastatina, utilizadas para reducir los niveles de colesterol.

• Sulfasalazina, utilizada para tratar la artritis reumatoide.

• Alfentanilo, utilizado para la anestesia en cirugía; fentanilo, utilizado en el preoperatorio como analgésico, así como anestésico.

• Ciclosporina, everolimus, tacrolimus y sirolimus, utilizados en el trasplante de órganos para evitar el rechazo.

• Dihidroergotamina y ergotamina, utilizadas para tratar migrañas.

• Pimozida, utilizada para tratar la esquizofrenia y la psicosis crónica.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de Perciclib®:

• Carbamacepina y fenitoína, utilizadas para detener convulsiones o ataques epilépticos.

• Enzalutamida para tratar el cáncer de próstata.

• Rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB).

• Hierba de San Juan, una planta medicinal utilizada para tratar la depresión leve y la ansiedad.

Toma de Perciclib® con alimentos y bebidas

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe tomar Perciclib® si está embarazada.

Evite quedarse embarazada mientras toma Perciclib®.

Consulte con su médico sobre el uso de métodos anticonceptivos si existe alguna posibilidad de que usted o su pareja se quede embarazada.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada, o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

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

Lactancia

No deber dar el pecho mientras esté tomando Perciclib®. Se desconoce si Perciclib® pasa a la leche materna.

Fertilidad

Palbociclib puede disminuir la fertilidad en los hombres.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Perciclib® contiene lactosa y sodio.

Este medicamento contiene lactosa (presente en la leche y los productos lácteos). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. ¿Cómo utilizar Perciclib®?

Tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico.

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

Si experimenta ciertos efectos adversos tomando Perciclib®, su médico podría reducir su dosis o interrumpir el tratamiento, de forma temporal o permanente. La dosis puede reducirse a una de las dosis disponibles de 100 mg o 75 mg.

Tome Perciclib® una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días y con alimentos, preferiblemente en una comida.

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

Si toma más Perciclib® del que debe

Si toma demasiado Perciclib®, consulte a un médico o acuda inmediatamente a un hospital. Puede que sea necesario un tratamiento de emergencia.

Lleve el envase y este prospecto para que el médico sepa qué está tomando.

Si olvidó tomar Perciclib®

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

Si interrumpe el tratamiento con Perciclib®

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

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Perciclib®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte con su médico inmediatamente si manifiesta cualquiera de los siguientes síntomas:

• Fiebre, escalofríos, debilidad, dificultad para respirar, sangrado o tendencia a los hematomas, que podrían ser un signo de un trastorno grave de la sangre.

• Dificultad para respirar, tos seca o dolor en el pecho que podría ser un signo de inflamación pulmonar.

Otros efectos adversos de Perciclib® pueden incluir:

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

• Infecciones.

• Reducción del número glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

• Sensación de cansancio.

• Apetito disminuido.

• Inflamación de la boca y los labios (estomatitis), náuseas, vómitos, diarrea.

• Erupción.

• Pérdida del cabello.

• Debilidad.

• Fiebre.

• Alteraciones hepáticas en los análisis de sangre.

• Piel seca.

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

• Fiebre con reducción del recuento de glóbulos blancos (neutropenia febril).

• Visión borrosa, aumento del lagrimeo, ojo seco.

• Trastorno del gusto (disgeusia).

• Sangrado de nariz.