

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

En estudios en ratas y perros de hasta 39 semanas de duración, los hallazgos principales sobre órganos diana de relevancia potencial para humanos, incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductores masculinos. En estudios ≥ 15 semanas de duración en ratas los efectos sobre el metabolismo de la glucosa se relacionaron con los hallazgos en el páncreas y los efectos secundarios en los ojos, dientes, riñón y tejido adiposo, y se observaron cambios óseos solo en ratas después de 27 semanas de administración. Estas toxicidades sistémicas se observaron generalmente con exposiciones clínicamente relevantes basadas en el AUC. Además, se identificaron efectos cardiovasculares (prolongación del QTc, disminución del ritmo cardíaco, y aumento del intervalo RR y la tensión arterial sistólica) en perros monitorizados por telemetría a ≥ 4 veces la exposición clínica en humanos basada en la C_{max}. 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

La carcinogenicidad de palbociclib se evaluó en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos y en un estudio de 2 años en ratas. Palbociclib mostró un resultado negativo para la carcinogenicidad en ratones transgénicos a dosis de hasta 60 mg/kg/día (nivel sin efecto observado [NSEO] de aproximadamente 11 veces la exposición clínica en humanos según el AUC). El hallazgo neoplásico relacionado con palbociclib en ratas incluyó una mayor incidencia de tumores de microglilocitos en el sistema nervioso central de los machos a 30 mg/kg/día; no hubo hallazgos neoplásicos en ratas hembras a ninguna dosis hasta 200 mg/kg/día. El NSEO para los efectos de carcinogenicidad relacionados con palbociclib fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos según el AUC) y 200 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la exposición clínica en humanos según el AUC) en hombres y mujeres, respectivamente. Se desconoce la relevancia del efecto neoplásico observado en ratas macho para los humanos.

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 elAUC.

Alteración de la fertilidad

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

Se considera que palbociclib puede afectar a la función reproductora y la fertilidad en varones humanos de acuerdo con los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal incluían una disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, menor motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción. Estos hallazgos se observaron en ratas y/o perros con exposiciones ≥ 9 veces o subterapéuticas en comparación con la exposición clínica en humanos basada en el AUC, respectivamente. Se observó reversibilidad parcial de los efectos sobre los órganos reproductores masculinos en ratas y perros después de un período sin tratamiento de 4 y 12 semanas, respectivamente. A pesar de estos hallazgos en los órganos reproductores masculinos, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad en ratas macho a los niveles de exposición proyectados de 13 veces la exposición humana clínica basada en elAUC.

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 elAUC), y en conejos se observó un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas, incluidas pequeñas falanges en la extremidad anterior, a una dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día (4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). La exposición real del feto y la transferencia a través de la placenta no se han examinado.

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 YDESIB[®].

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de palbociclib se basa en datos agrupados de pacientes que recibieron palbociclib en combinación con hormonoterapia en combinación con letrozol y 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 publicados, 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 publicados, 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 publicados 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 publicados 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.

Sistema de clasificación de órganos	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Frecuencia			
Término preferido (PT, por sus siglas en inglés)¹			
Infecciones e infestaciones			
<i>Muy frecuentes</i>			
- Infecciones ²	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
<i>Muy frecuentes</i>			
- Neutropenia ²	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
- Leucopenia ²	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
- Anemia ²	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
- Trombocitopenia ¹	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 ¹	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales			
<i>Muy frecuentes</i>			
- Estomatitis ²	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 ¹	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
- Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A0
- Piel seca	93 (10,7)	0 (0,0)	(0,0)
<i>Poco frecuentes</i>			
- Lupus eritematoso cutáneo ¹	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

¹Reacción 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, querilitis, 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 publicados aleatorizados

Alteraciones analíticas	Palbociclib con letrozol ofulvestrant			Grupos comparadores ^a		
	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.

^aLetrozol 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 publicados 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.

SOBREDOSIFICACION

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 o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

PRESENTACIÓN

YDESIB[®] 75 mg: Envases conteniendo 21 comprimidos.

YDESIB[®] 100 mg: Envases conteniendo 21 comprimidos.

YDESIB[®] 125 mg: Envases conteniendo 21 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

“ADVERTENCIA DE USO” Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación
Certificado N° 59.862

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond a https://www.richmondlab.com, al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

También podrá ponerse en contacto con nuestro Programa de Asistencia al paciente – Oncología
Teléfonos:
0800-777-7224
15 2459-2170

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Este producto está bajo un plan de gestión de riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y proteccion de los pacientes.

Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

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

Fecha de última revisión: 21/03/2023

YDESIB[®] PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg Comprimidos recubiertos Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 75 mg contiene:

Palbociclib.....75,00 mg
Celulosa microcristalina silicificada.....237,19 mg
Ácido adipico.....37,50 mg
Crosповidona.....22,50 mg
Estearato de magnesio.....2,81 mg
Hipromelosa 2910/5*.....4.8525 mg
Talco*.....3.1725 mg
Lactosa monohidrato micronizada*.....2,4750 mg
Polietilenglicol 8000*.....1.3275 mg
Dióxido de titanio*.....3,1725 mg
* Componentes del Opadry II blanco

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Palbociclib.....100,00 mg
Celulosa microcristalina silicificada.....316,25 mg
Ácido adipico.....50,00 mg
Crosповidona.....30,00 mg
Estearato de magnesio.....3,75 mg
Hipromelosa 2910/5*.....6,50 mg
Talco*.....8,00 mg
Lactosa monohidrato micronizada*.....3,22 mg
Polietilenglicol 8000*.....1,80 mg
Dióxido de titanio*.....0,32 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)*.....0,16 mg
* Componentes del Opadry II amarillo

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene:

Palbociclib.....125,00 mg
Celulosa microcristalina silicificada.....395,31 mg
Ácido adipico.....62,50 mg
Crosповidona.....37,50 mg
Estearato de magnesio.....4,69 mg
Hipromelosa 2910/5*.....8.1000 mg
Talco*.....9.8250 mg
Lactosa monohidrato micronizada*.....4.0750 mg
Polietilenglicol 8000*.....2.2125 mg
Dióxido de titanio*.....0.4125 mg
Óxido de hierro rojo (CI N° 77491)*.....0.3750 mg
* Componentes del Opadry II rojo

ACCION TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa.
Código ATC: L01EF01.

INDICACIONES

YDESIB[®] 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 la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 RE. En líneas celulares estudiadas, la pérdida de la retinoblastoma (Rb), se asoció con una pérdida de actividad de palbociclib. Sin embargo, en un estudio de seguimiento con muestras tumorales recientes, no



Laboratorios RICHMOND

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 4 y 12 horas tras la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta media de palbociclib después de una dosis por vía oral de 125 mg es del 46%.

En el rango de administración de 25 mg a 225 mg, el área bajo la curva (AUC) y la C_{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 26%, respectivamente, cuando los comprimidos de palbociclib se administraron 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), y en un 9% y 10%, respectivamente, cuando los comprimidos de palbociclib se administraron con una comida moderada en grasas y calorías (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 comprimidos de palbociclib administrados en condiciones de ayuno durante la noche. De acuerdo a estos resultados, los comprimidos de 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 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.

Metabolismo

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

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 (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%, 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 (INC) 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 (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 requieran hemodiálisis.

Etnia

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 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.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Dosis recomendada y esquema

La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. El tratamiento con YDESIB® 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. 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 las prácticas clínicas estándar vigentes. 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.

Ajuste de dosis

Se recomienda modificar la dosis de YDESIB® 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 YDESIB® 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 YDESIB® 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 YDESIB® se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1.000/mm³ y un recuento de plaquetas ≥ 50.000/mm³.

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 YDESIB® 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. Día 15 de los primeros 2 ciclos: En caso de grado 3 el día 15, continuar con YDESIB® a la dosis actual hasta completar el ciclo y repetir el hemograma completo el día 22. En caso de grado 4 el día 22, ver la pauta de modificación de la dosis para el grado 4 a continuación. 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.
ANC ^b de Grado 3 (< 1.000 a 500/mm ³) + fiebre ≥ 38.5 °C y/o infección	En cualquier momento: Suspender el tratamiento con YDESIB® hasta la recuperación al grado ≤ 2. Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspender el tratamiento con YDESIB® 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 linfopenia (a menos que se relacione con acontecimientos clínicos, p. 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 YDESIB®- Toxicidades no hematológicas

Grado CTCAE	Modificación 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: - 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 YDESIB® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave/neumonitis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de YDESIB® 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 YDESIB® en niños y adolescentes < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

YDESIB® se administra por vía oral.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Palbociclib no se debe tomar con pomelo o jugo de pomelo.

Los comprimidos de YDESIB® se deben tragar enteros (no se deben masticar, triturar o abrir antes de tragarlos). No se debe tomar ningún comprimido roto, agrietado o que no esté intacto.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hiena de San Juan.

ADVERTENCIAS

Mujeres pre/perimenopáusicas

El uso de YDESIB® 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 aromatasas. 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 YDESIB® 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 YDESIB® y se debe evaluar al paciente. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con YDESIB® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones

YDESIB® 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

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

Insuficiencia renal

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

PRECAUCIONES

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 aumentó la exposición total (AUC_{0-∞}) 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, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, neflnavir, 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 AUC_{0-∞} 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 madafinilo, un inductor moderado del CYP3A y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó el AUC_{0-∞} 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

La administración concomitante de múltiples dosis del Inhibidor de la bomba de protones (IBP) rabeprazol con una única dosis de un comprimido de palbociclib de 125 mg en condiciones de ayuno no tuvo ningún efecto sobre la velocidad ni el grado de absorción de palbociclib en comparación con un único comprimido de palbociclib de 125 mg administrado solo.

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.

Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de palbociclib y midazolam aumentó los valores de AUC_{0-∞} 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 CYP3A con un índice terapéutico estrecho (p. ej., alfentanilo, ciclosoprina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quindina, sirolimus y tacrolimus) cuando se administren de manera concomitante con YDESIB®, ya que YDESIB® 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 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, dabigatrán, colchicina) o BCRP (p. ej., pravastatina, rosuvastatina, sulfasalazina), puede aumentar los efectos terapéuticos y las reacciones adversas de estos.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

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 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 YDESIB® 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.