

## **GUÍA PARA MÉDICOS**

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de **VETRANO®** y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos del palbociclib.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

### **VETRANO®**

**PALBOCICLIB 75 mg, 100 mg y 125 mg**

**Cápsulas duras**

### **ACCION TERAPÉUTICA**

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

### **INDICACIONES**

**VETRANO®** está indicado para el tratamiento del 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).

### **CARÁCTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**

#### **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.

#### **Efectos farmacodinámicos**

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 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 xenoinjertos derivados de pacientes (modelos PDX). Se proporcionan los datos clínicos disponibles en la sección de eficacia clínica y seguridad.

#### **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 (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

En aproximadamente el 13% de la población en condiciones de ayuno, la absorción y la exposición a palbociclib fueron muy bajas. La ingesta de alimentos aumentó la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población en un grado clínicamente relevante. En comparación con palbociclib administrado en condiciones de ayuno durante la noche, el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  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.

### 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 [ $^{14}C$ ] palbociclib a humanos, las principales vías metabólicas primarias de palbociclib incluyeron la oxidación y la sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. Palbociclib fue la principal sustancia derivada del fármaco circulante en el plasma.

La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y enzimas de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente 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 [<sup>14</sup>C]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 ( $AUC_{inf}$  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 (INC) de los EEUU (bilirrubina total  $\leq$  límite superior de la normalidad (ULN) y aspartato aminotransferasa (ASAT)  $>$  ULN, o bilirrubina total  $>$  1,0 a 1,5  $\times$  ULN y cualquier valor de ASAT), 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 ( $AUC_{inf}$ ) aumentó un 39%, 42% y 31% con insuficiencia renal leve (60 ml/min  $\leq$  CrCl

< 90 ml/min), moderada ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) y grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ), respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). La exposición máxima a palbociclib ( $C_{\text{max}}$ ) 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.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

### **Posología**

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 palbociclib 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 la ficha técnica. 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.

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 **VETRANO®** 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 siguientes tablas.

Modificaciones de la dosis recomendada para **VETRANO®** debido a reacciones adversas

<b>Nivel de dosis</b>	<b>Dosis</b>
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera disminución de dosis	100 mg/día

Segunda disminución de dosis	75 mg/día*
------------------------------	------------

\* interrumpir el tratamiento si se requiere disminuir la dosis por debajo de 75 mg/día. Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento con **VETRANO**<sup>®</sup> 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 **VETRANO**<sup>®</sup> se recomienda tener un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1.000/\text{mm}^3$  y un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\text{mm}^3$ .

Administración y modificación de la dosis de **VETRANO**<sup>®</sup> - Toxicidad hematológica

Grado CTCAE	Modificación de la dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de dosis
Grado 3 <sup>a</sup>	<p><u>Día 1 del ciclo:</u> Suspender el tratamiento con <b>VETRANO</b><sup>®</sup> hasta la recuperación al grado <math>\leq 2</math> y repetir el hemograma completo en una semana. Cuando se recupere hasta alcanzar un grado <math>\leq 2</math>, comenzar el nuevo ciclo con la misma dosis</p> <p><u>Día 15 de los primeros 2 ciclos:</u> En caso de grado 3 el día 15, continuar con <b>VETRANO</b><sup>®</sup> 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</p> <p>Considerar la disminución de la dosis en los casos de recuperación prolongada (<math>&gt; 1</math> semana) de la neutropenia grado 3 o neutropenia de grado 3 recurrente el día 1 de los ciclos posteriores</p>
RAN <sup>b</sup> de Grado 3 ( $< 1.000$ a $500/\text{mm}^3$ ) + fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ y / o infección	<p>En cualquier momento: Suspender el tratamiento con <b>VETRANO</b><sup>®</sup> hasta la recuperación al grado <math>\leq 2</math> Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>
Grado 4 <sup>a</sup>	<p>En cualquier momento: Suspender el tratamiento con <b>VETRANO</b><sup>®</sup> hasta la recuperación al grado <math>\leq 2</math> Reanudar el tratamiento con la dosis inmediatamente inferior.</p>

Clasificación conforme a CTCAE 4.0.

RAN = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos; 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. RAN: Grado 1: RAN < LLN - 1.500/mm<sup>3</sup>; Grado 2: RAN 1.000 - < 1.500/mm<sup>3</sup>; Grado 3: RAN 500 - < 1.000/mm<sup>3</sup>; Grado 4: RAN < 500/mm<sup>3</sup>.

Administración y modificación de la dosis de **VETRANO®** - Toxicidades no hematológicas

<b>Grado CTCAE</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
Grado 1 o 2	No se requiere 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"><li>- Grado ≤1;</li><li>- Grado ≤2 (si no se considera un riesgo de seguridad para el paciente)</li></ul> 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 **VETRANO®** en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave/neumonitis.

### **Poblaciones especiales**

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Insuficiencia renal

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

### **Forma de administración**

**VETRANO®** se administra por vía oral.

**VETRANO®** 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 **VETRANO®** 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.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Mujeres pre/perimenopáusicas**

El uso de **VETRANO**<sup>®</sup> 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.

#### **Neutropenia**

De los distintos ensayos clínicos – Paloma – se reportaron entre un 76 al 79% de neutropenia como eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE). Cuando se analizó los eventos grado 3 y 4 estos variaron entre el 51% al 53% de grado 3 y entre el 6% al 9% para el grado 4. En uno de los ensayos clínicos, no se reportaron episodios de neutropenia febril, neutropenia séptica o infección por neutropenia. Mientras que, en otro ensayo clínico, se comunicaron dos (2) episodios de neutropenia febril, pero también fue reportado un caso de neutropenia febril en al rama de placebo. Los episodios se asociaron con eventos grado 4.

En el estudio Paloma 1, dejando de lado la severidad del grado, el tiempo medio desde el inicio de la terapia hasta el primer episodio de neutropenia, fue más corto que un curso de terapia con palbociclib. El tiempo medio mínimo para el comienzo de cualquier grado de neutropenia fue de 13 días.

La mayoría de los pacientes en la rama experimental, que reportaron neutropenia, no tuvieron infecciones relacionadas con el TEAE. Los tipos de infecciones /infestaciones que fueron comunicadas – infecciones concomitantes – (38%), fueron principalmente grado 1 o 2, sin ningún comunicado de grado 4 o 5. La mayoría de estos eventos fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, bronquitis, faringitis, sinusitis y rinitis).

En el ensayo clínico de palbociclib ± fulvestrant, cerca del 50% de los pacientes en la rama experimental (con palbociclib) tuvieron neutropenia grado 3 y el 9% grado 4. Para cualquier grado de neutropenia, el tiempo de aparición de esta, fue de 15 días.

La duración de la neutropenia grado  $\geq 3$  y grado 4, fue de 15 y 9 días, respectivamente.

La duración de la neutropenia por paciente, independientemente del grado de gravedad, fue superior a un ciclo de tratamiento en la gran mayoría de los pacientes (92 %) del grupo experimental.

Teniendo en consideración, la alta incidencia y severidad (principalmente grado 3) de la neutropenia, es notable los pocos casos de neutropenia febril/sepsis por neutropenia e infección por neutropenia, que se han reportado. Dada la proporción bastante baja de pacientes que discontinuaron el tratamiento, se puede asumir que la neutropenia puede ser manejada con medidas, tales como, la disminución de la dosis o interrupción en la terapia. Tampoco existen datos de toxicidad acumulativa del palbociclib con respecto a la neutropenia o la neutropenia febril. Cerca del 10% de los pacientes en los ensayos clínicos, recibieron factores estimulantes de colonias (G – CSF).

#### Trombocitopenia

En un ensayo clínico, se reportó en el 23% de los pacientes en la rama experimental, trombocitopenia vs. 2,6% en la rama control. De estos, se comunicó episodios de grado 3 en el 1,5% y de grado 4, en el 0,6%.

En el estudio en combinación con fulvestrant, el 19% de los pacientes en la rama experimental tuvieron trombocitopenia, mientras que no se comunicó en la rama control. De estos casos, en el grupo experimental, seis pacientes tuvieron toxicidad grado 3 y dos pacientes tuvieron grado 4.

Se debe hacer notar, que no se comunicaron episodios de sangrado en asociación con la trombocitopenia.

#### **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 pos-comercialización, con reportes 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 **VETRANO**<sup>®</sup> y se debe evaluar al paciente. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con **VETRANO**<sup>®</sup> en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Datos observacionales en estudios no clínicos, clínicos y hallazgos microscópicos en estudios de toxicidad de dosis única y repetidas en ratas, fueron sugestivos de un potencial riesgo del palbociclib de afección del sistema respiratorio.

Los TEAE relacionados al sistema respiratorio fueron más comunes en la rama de combinación de drogas (palbociclib / letrozol, por ejemplo), que en el grupo de placebo. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron: disnea (18 %), tos (13 %) y epistaxis (11 %).

#### **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**

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

### **Insuficiencia renal**

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

### **Prolongación del intervalo QT**

Los datos obtenidos en estudios no clínicos, se comunicó un efecto potencial del palbociclib sobre la prolongación del QT y los efectos hemodinámicos que fueron identificados en los ensayos *in vitro* y/o de los estudios llevados a cabo en perros sobre los efectos cardiovasculares.

Además, las relaciones exposición-respuesta de palbociclib para los criterios de valoración del ECG (intervalos RR y QTc) se desarrollaron utilizando datos de estudios clínicos. Las relaciones exposición-respuesta para los intervalos RR y QTc se describieron mediante modelos lineales de efectos mixtos, no indicaron efecto sobre la frecuencia cardíaca de palbociclib y una relación QT-exposición bastante plana.

En un ensayo clínicos, un paciente en la rama experimental y dos pacientes en la rama de control, tuvieron el aumento máximo de  $\geq 60$  msec desde los estudios basales. Ningún paciente tuvo  $>500$  msec como valor máximo pos basal.

En el estudio de combinación con fulvestrant, un total de 73 pacientes en la rama experimental y 74 en la rama control, fueron evaluados, ECG antes de iniciar el ensayo y luego de iniciado este. Ninguno de los pacientes en la rama experimental presentó un QTcF de  $\geq 500$  msec. La proporción de pacientes con QTcB de  $\geq 500$  msec fue mayor en la rama de palbociclib + fulvestrant, vs. la rama de placebo + fulvestrant 1,4%. La proporción de pacientes con un aumento máximo  $>60$  msec en el ECG basal (QTcB) fue mayor en la rama experimental comparada con la rama control.

No se han reportes de TEAE de síncope, paro cardíaco, convulsión, para cardíaco, muerte, *Torsade de pointes*, fibrilación ventricular, aleteo y taquicardia ventricular.

Desde la perspectiva de la clínica, las observaciones de los ensayos clínicos no revelaron una clara causalidad entre la prolongación del QT y la adición de palbociclib al letrozol o fulvestrant.

### **Sub estudio QTc**

En uno de los estudios clínicos con palbociclib se realizó un sub estudio que evaluó la posible prolongación del intervalo QT.

Las conclusiones de este fueron:

- ✓ En el análisis de población sobre el QTc, el QTcS fue el mejor factor de corrección a tener en cuenta sobre el efecto de la frecuencia cardiaca en el intervalo QT, seguido de la QTcF y QTcB.
- ✓ En el análisis de población del QTc, no hubo pacientes en cualquier rama del ensayo con valores pos basales máximos del QTcS o QTcF  $\geq 500$  msec o un aumento del QTcS o QTcF  $\geq 60$  msec durante el periodo de evaluación intensa del QTc.
- ✓ Un análisis de efectos aleatorios de los datos de QTc en la población de análisis de QTc demostró que los límites superiores del IC del 95 % de una cola, para el cambio medio, emparejada a nivel basal para QTcS y QTcF fueron todos  $< 8$  msec en todos los puntos de tiempo en el período de evaluación de QTc. De tal manera, que no se encontró efectos sobre la prolongación en el QT. Hay que tener en cuenta que no fueron evaluadas dosis mayores (supraterapéutica). Desde el punto de vista de la farmacocinética, el riesgo de alcanzar niveles de exposición cuatros veces mayores que lo normales (por ejemplo: los niveles de exposición que se alcanzó en los estudios preclínicos donde surgió la señal sobre el QT), impresiona ser bajo, sin embargo, es teóricamente posible, pero en ese escenario se deben incluir:
  - ✓ Inhibición concomitante de las enzimas CYP3A4 y SULT2A1, que son las principales responsables de la eliminación (la inhibición, únicamente, no produciría un aumento x 4 de la exposición).
  - ✓ Deterioro hepático severo
  - ✓ Variabilidad normal, que se considera poco probable de lograr un aumento x 4 en la exposición.

### **Desordenes oculares, incluyendo cataratas**

Se reportaron, desde ensayos no clínicos en ratas, cataratas /degeneración de los lentes, en forma concurrente con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (glucosuria y/o hiperglucemia). Se reportó, además, una asociación entre el metabolismo de la glucosa y vacuolización de los islotes pancreáticos.

### **Diabetes / hiperglucemia**

En un estudio en fase 2, un paciente en la rama experimental tuvo un cuadro de hiperglucemia grado 2, que se consideró no relacionado con la terapia.

En otro estudio clínico, un total de tres pacientes (0,9%) en el grupo experimental y dos pacientes (1,2%) en la rama control, experimentaron hiperglucemia.

Se considera a la hiperglucemia como un riesgo potencial en el plan de gestión de riesgos. Una de las posibilidades es el monitoreo de la hemoglobina A1c, para caracterizar si el palbociclib afecta o no el metabolismo de la glucosa.

### **Desordenes venosos tromboembólicos**

El aumento en el riesgo de embolismo pulmonar está asociada con las enfermedades malignas, peligro que puede aumentar con la administración de quimioterapia, terapia endocrina (los tromboembolismos venosos son reacciones adversas conocidas con el letrozol y fulvestrant) como así también con otras drogas. No obstante, hubo seis eventos de embolia pulmonar en uno de los ensayos clínicos (en la rama de combinación), mientras que no se reportó ninguno en el grupo de letrozol. También, cuando se analizó el estudio con fulvestrant, se reportaron tres casos de embolismo en la rama de combinación, mientras que ninguno fue comunicado en el grupo control.

En una fase 3 (palbociclib / letrozol vs. placebo / letrozol), hubo 6 casos de embolia pulmonar en la rama experimental (1,4%), mientras que se reportaron 5 en el grupo control (2,3%).

#### **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 **VETRANO®** a 75 mg al día. Si se interrumpe la administración del inhibidor potente, se debe aumentar la dosis de **VETRANO®** (tras 3-5 vidas medias 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 **VETRANO®**.

#### **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.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 ( $AUC_{inf}$ ) 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, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, así como el pomelo o el jugo de pomelo.

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

### *Efectos de los inductores del CYP3A*

La administración concomitante de múltiples dosis de 600 mg de rifampicina y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó el  $AUC_{inf}$  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  $AUC_{inf}$  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 posprandiales (ingesta de una comida moderada en grasas), la administración concomitante de múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (IBP) rabeprazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó la  $C_{max}$  de palbociclib aproximadamente en un 41 %, pero tuvo un efecto limitado sobre el  $AUC_{inf}$  (disminución del 13 %) comparado con una única dosis de 125 mg de palbociclib.

En condiciones de ayuno, la administración concomitante de múltiples dosis del IBP rabeprazol y una única dosis de 125 mg de palbociclib disminuyó el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de palbociclib aproximadamente en un 62% y 80% respectivamente. Por lo tanto, **VETRANO**<sup>®</sup> se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida.

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

### Efectos de palbociclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor débil dependiente del tiempo del CYP3A tras la administración de una dosis diaria de 125 mg en el estado estacionario. La administración concomitante de múltiples dosis de palbociclib y midazolam aumentó los valores de  $AUC_{inf}$  y  $C_{max}$  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 (por ejemplo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus) cuando se administren de manera concomitante con palbociclib, ya que esta 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).

### **Datos preclínicos de seguridad**

En estudios en ratas y perros de hasta 39 semanas de duración, los hallazgos principales sobre órganos diana de relevancia potencial para humanos, incluyeron efectos hematolinfopoyéticos y sobre los órganos reproductores masculinos. En estudios  $\geq 15$  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  $\geq 4$  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 microgliocitos en el sistema nervioso central de los machos a 30 mg/kg/día; no hubo hallazgos neoplásicos en ratas hembra 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  $\geq 100$  mg/kg/día. La exposición de los animales en el nivel sin efecto observado para la aneugenicidad, fue de aproximadamente 7 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC.

#### Alteración de la fertilidad

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

Se considera que palbociclib puede afectar a la función reproductora y la fertilidad en varones humanos de acuerdo con los hallazgos no clínicos en ratas y perros. Los hallazgos relacionados con palbociclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal incluían una disminución del peso de los órganos, atrofia o degeneración, hipospermia, restos celulares intratubulares, menor motilidad y densidad espermática, y disminución en la secreción. Estos hallazgos se observaron en ratas y/o perros con exposiciones  $\geq 9$  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 el AUC.

#### Toxicidad para el desarrollo

Palbociclib es un inhibidor reversible de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6, que participan en la regulación del ciclo celular. Por lo tanto, puede existir riesgo de daños en el feto si se usa durante el embarazo. Palbociclib fue tóxico para el feto 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  $\geq 100$  mg/kg/día. En ratas se observó la reducción del peso fetal a una dosis tóxica para la madre de 300

mg/kg/día (3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC), y en conejos se observó un aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas, incluidas pequeñas falanges en la extremidad anterior, a una dosis tóxica para la madre de 20 mg/kg/día (4 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). La exposición real del feto y la transferencia a través de la placenta no se han examinado.

## **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 **VETRANO®** durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

### Lactancia

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

### Fertilidad

No se observaron efectos sobre el ciclo 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 palbociclib.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de palbociclib se basa en datos agrupados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con hormonoterapia (N=527 en combinación con letrozol y N=345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para RH y negativo para HER2. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado notificadas en pacientes tratados con

palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, diarrea, alopecia y trombocitopenia. Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) de palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, anemia, aspartato aminotransferasa (ASAT) elevada, fatiga y alanina aminotransferasa (ALAT) 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 siguiente tabla 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 (SG) final fue de 14,8 meses.

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

Reacciones adversas basadas en datos agrupados de estudios aleatorizados (N=872)

<b>Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Termino preferido <sup>a</sup></b>	<b>Todos los grados N / (%)</b>	<b>Grado 3 N / (%)</b>	<b>Grado 4 N / (%)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b> Muy frecuentes Infecciones <sup>b</sup>	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Muy frecuentes Neutropenia <sup>c</sup> Leucopenia <sup>d</sup> Anemia <sup>e</sup> Trombocitopenia <sup>f</sup> Frecuentes Neutropenia febril	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Muy frecuentes Disminución del apetito	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Frecuentes Disgeusia	79 (9,1)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos oculares</b> Frecuentes Visión borrosa Lagrimo aumentado Ojo seco	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 0 (0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			

Frecuentes			
Epistaxis	77 (8,8)	0 (0)	0 (0)
EPI / Neumonitis <sup>*, i</sup>	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Muy frecuentes			
Estomatitis <sup>g</sup>	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0)
Nauseas	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0)
Diarrea	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0)
Vómitos	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Muy frecuentes			
Erupción <sup>h</sup>	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Piel seca	93 (10,7)	0 (0)	0 (0)
Poco frecuentes			
Lupus eritematoso cutáneo <sup>*</sup>	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Muy frecuentes			
Fatiga			
Astenia	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Pirexia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0)
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Muy frecuentes			
Aumento de la ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Aumento de la ASAT	99 (11,1)	25 (2,9)	0 (0)

ALAT = alanina aminotransferasa; ASAT = 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).

Alteraciones analíticas observadas en el conjunto de datos agrupados procedentes de estudios aleatorios.

Alteraciones analíticas	Palbociclib con letrozol o fulvestrant			Grupos comparadores		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Leucopenia	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2

Neutropenia	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
Plaquetopenia	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Aumento ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Aumento ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartato aminotransferasa; ALAT = 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%).

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  $\geq 3$  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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones

Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

### **PRESENTACIONES**

VETRANO® 75 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas

VETRANO® 100 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas

VETRANO® 125 mg: Estuche conteniendo 21 cápsulas

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no esta mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Manuel Vilanova

Director Medico

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.