Redactado por: Vanessa Millisor, Doctora en Farmacia; Jessica Sielaff, Doctora en Farmacia
Institución: Henry Ford Cancer Institute, Detroit, MI

Tratamiento combinado con gedatolisib (REVTORPYK) para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Descripción:

- El propósito de este documento es analizar algunas de las consideraciones clínicas y el manejo general de los pacientes sometidos a tratamiento con gedatolisib en combinación con fulvestrant, con o sin palbociclib, para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (hormone receptor, HR) y negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2).

Antecedentes:

- Gedatolisib es un potente inhibidor multiobjetivo de la vía PI3K/AKT/mTOR (PAM) que inhibe la actividad de las cuatro isoformas de PI3K de clase I, mTORC1 y mTORC2, lo que induce de forma eficaz un bloqueo integral de la vía PAM e inhibe las dianas posteriores críticas para la supervivencia y proliferación de las células cancerosas. Esta inhibición integral aborda las redundancias de vías, limita la reactivación con inhibidores de una sola diana, inhibe la activación cruzada con hormonoterapia (HT) o inhibidores de CDK4/6 y, posiblemente, restaura la sensibilidad a la HT y al tratamiento con CDK4/6i en pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-.[1,2]
- Gedatolisib está aprobado por la FDA en combinación con fulvestrant, con o sin palbociclib, para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-, con PIK3CA de tipo natural en pacientes que han progresado con al menos una hormonoterapia previa en el contexto metastásico.[1]
- Reacciones adversas más frecuentes (≥20 %):
    - **Gedatolisib en triplete (gedatolisib + fulvestrant + palbociclib):** disminución de glóbulos blancos, neutrófilos, hemoglobina, linfocitos, plaquetas y sodio; aumento de eosinófilos, glucosa en ayunas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST); estomatitis, náuseas, vómitos, fatiga, erupción, estreñimiento, dolor musculoesquelético.
    - **Gedatolisib en doblete (gedatolisib + fulvestrant):** disminución de la hemoglobina, linfocitos; aumento de eosinófilos, glucosa en ayunas, ALT y AST; estomatitis, náuseas, erupción, fatiga, dolor musculoesquelético, vómitos, prurito y diarrea.

Proceso de PQI: al recibir un nuevo pedido de tratamiento con gedatolisib:

- **Posología y administración:**
    - **Dosis inicial:** gedatolisib 180 mg como infusión intravenosa durante 30 minutos una vez a la semana los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.
    - **Reconstitución y dilución**
        - **NO** usar soluciones para infusión comunes que contengan cloruro (por ejemplo: solución salina normal, solución de Ringer, solución de Ringer lactato).
        - Agregar al vial de gedatolisib 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o dextrosa al 5 % inyectable. La estabilidad de la solución reconstituida en el vial es de hasta 4 horas a temperatura ambiente (20-25 ºC; 68-77 ºF). No refrigerar.

AVISO IMPORTANTE: NCODA ha desarrollado esta plataforma de intervención de calidad positiva. Esta plataforma está diseñada como ayuda educativa, no proporciona asesoramiento médico individual y no sustituye el asesoramiento de un profesional de atención médica cualificado. Esta plataforma no cubre toda la información existente relacionada con los posibles usos, instrucciones, dosis, precauciones, advertencias, interacciones, efectos adversos o riesgos asociados con el medicamento. Los materiales incluidos en esta plataforma no constituyen ni implican respaldo, recomendación o favorecimiento de este medicamento por parte de la NCODA. NCODA no garantiza la exactitud de la información presentada y no asume ninguna responsabilidad en relación con su exactitud. Todas las decisiones relacionadas con el uso de este medicamento deben tomarse con la orientación y bajo la dirección de un profesional de atención médica cualificado. Cada persona es la única responsable de buscar orientación de un profesional de la salud cualificado. *Actualización 9.2026 PQI-291*

- Diluir el gedatolisib reconstituido en una bolsa de infusión que contenga 250 ml de dextrosa al 5 % inyectable. La estabilidad de la solución para infusión de gedatolisib diluido es de hasta 24 horas a temperatura ambiente (20-25 ºC; 68-77 ºF). No refrigerar.

Tabla 1. Volumen a extraer del vial reconstituido según la dosis

Dosis	Volumen de gedatolisib reconstituido
180 mg	20 ml
150 mg	17 ml
130 mg	14 ml

- **Fármacos de combinación:**
  - Gedatolisib se administra en combinación con fulvestrant, con o sin palbociclib.
  - Fulvestrant (dosis inicial): 500 mg por vía i.m. los días 1 y 15 del ciclo 1, luego el día 1 de cada ciclo posterior de 28 días.
  - Palbociclib (dosis inicial): 125 mg por vía oral todos los días los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días.

- **Profilaxis y manejo de efectos adversos**
  - **Estomatitis/Mucositis**
    - Iniciar un enjuague bucal sin alcohol que contenga esteroides 4 veces al día durante las primeras 8 semanas de tratamiento y durante más tiempo si se produce estomatitis, según sea necesario. Ejemplo: dexametasona 0,5 mg/5 ml solución sin alcohol.
    - Si se produce estomatitis, aumentar la frecuencia del enjuague bucal y administrar otros tratamientos tópicos según indicación clínica.
    - Para la estomatitis de grado ≥3: suspender gedatolisib hasta la recuperación a grado ≤2. Reanudar con la siguiente dosis más baja. Interrumpir permanentemente gedatolisib en caso de estomatitis de grado 4 (consulte la Tabla 2 en la Información de prescripción para conocer los ajustes de dosis recomendados completos en caso de reacciones adversas).
  - **Dermatológica (erupción)**
    - Controlar a los pacientes para detectar erupción cutánea y secuelas infecciosas.
    - Considerar iniciar un antihistamínico oral no sedante para la profilaxis de la erupción cutánea.[1-3]
  - **Hiperglucemia**
    - Verificar la glucosa en ayunas y la hemoglobina A1c (HbA1c) al inicio, y optimizar la glucosa en ayunas antes del inicio del tratamiento.
    - Evaluar la glucemia y la HbA1c en intervalos regulares durante el tratamiento.
    - Iniciar el control de la glucosa en el domicilio para los pacientes con un nivel de HbA1c >6,4 %
      - Los factores de riesgo identificados para el aumento del riesgo de hiperglucemia relacionada con el tratamiento incluyen antecedentes de prediabetes, diabetes o diabetes gestacional; valor inicial de glucosa en ayunas ≥100 o HbA1c ≥5,7 %; IMC ≥25; edad ≥70 años.[6-8]
    - No se ha establecido la seguridad del gedatolisib en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 no controlada.

- **Neutropenia**
  - Controlar el hemograma completo antes del inicio del tratamiento y al comienzo de cada ciclo, así como el día 15 de los primeros 2 ciclos y según indicación clínica.[3,5]
  - Ajustar la administración de la dosis de palbociclib según las recomendaciones estándar.[5]

Tabla 2. Reducciones recomendadas de la dosis de gedatolisib en caso de reacciones adversas

Reducción de la dosis	Dosis recomendada
Primera	Reducir a 150 mg
Segunda	Reducir a 130 mg
Interrumpir permanentemente si no puede tolerar 130 mg	

- **Interacciones farmacológicas:** gedatolisib inhibe CYP2C8, BCRP y MATE1/2-K, y es un sustrato de la P-gp. Sin embargo, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética.[1]
  - No es necesario modificar la dosis de los siguientes fármacos cuando se usan de forma concomitante con gedatolisib: metformina (sustrato de MATE1/2-K), rosuvastatina (sustrato de BCRP) o repaglinida (sustrato sensible a CYP2C8).

Actividades centradas en el paciente:

- Estomatitis
  - Coordinar la receta para el pedido de enjuagues bucales sin alcohol que contengan esteroides y entregarlos antes de que el paciente comience el tratamiento con gedatolisib.
  - Indicar a los pacientes que inicien el uso del enjuague bucal antes de la primera dosis de gedatolisib el Día 1 del Ciclo 1.
  - Indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca con el enjuague bucal que contenga esteroides durante al menos 2 minutos antes de escupir y que no coman ni beban nada durante al menos 1 hora después de cada administración.
  - Alentar a los pacientes a mantener una buena higiene bucal y proporcionarles la Hoja de capacitación para el paciente que revisa la estomatitis.
  - Reforzar la importancia de las técnicas de prevención de la estomatitis durante todo el tratamiento.
- Erupción
  - Aconsejar a los pacientes que eviten la exposición al sol durante el tratamiento y que usen protector solar o bloqueo físico cuando no la puedan evitar.
  - Proporcionar al paciente la Hoja de capacitación para el paciente que revisa la erupción relacionada con el tratamiento.
- Hiperglucemia
  - Asesorar a los pacientes sobre los signos/síntomas de hiperglucemia (p. ej., aumento de la sed o la frecuencia de la micción, dolor de cabeza, visión borrosa, etc.) y aconsejar a los pacientes sobre cambios en el estilo de vida (p. ej., recomendar una dieta baja en carbohidratos [60-130 g/día]).
  - No se han estudiado estrategias preventivas para el desarrollo de hiperglucemia inducida por el tratamiento con gedatolisib; sin embargo, se ha estudiado la metformina profiláctica con el tratamiento con inhibidor de PI3K como estrategia para reducir la toxicidad.[6-8]
- Aconsejar a las mujeres con capacidad de concebir (o a los pacientes de sexo masculino con una pareja con capacidad de concebir) que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

Referencias:

1. REVTORPYK (gedatolisib) [información de prescripción]. Minneapolis, Minnesota: Celcuity Inc; julio de 2026.
2. Hurvitz SA, Layman RM, Curigliano G, et al. VIKTORIA-1 Trial of Gedatolisib Plus Fulvestrant With or Without Palbociclib in Hormone Receptor-Positive/HER2-/PIK3CA Wild-Type Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2026; 44(12): 1108-1119. doi:10.1200/JCO-25-02643
3. Hurvitz SA, Layman RM, Curigliano G, et al. VIKTORIA-1 trial of gedatolisib plus fulvestrant with or without palbociclib in hormone receptor–positive/HER2-negative/PIK3CA wild-type advanced breast cancer: study protocol. J Clin Oncol. 2026; 44(12): 1108-1119. doi:10.1200/JCO-25-02643. Material complementario.
4. Teysir J, Lloyd MR, Alkassis S, et al. After a CDK4/6 Inhibitor: State of the Art in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2025; 45(3): e473372. doi:10.1200/EDBK-25-473372
5. IBRANCE (palbociclib) [información de prescripción]. Nueva York, NY: Pfizer; junio de 2026.
6. Tankova T, et al. Management Strategies for Hyperglycemia Associated with the α-Selective PI3K Inhibitor Alpelisib for the Treatment of Breast Cancer. Cancers (Basel). 22 de marzo de 2022;14(7):1598.
7. Llombart-Cussac A, Pérez-Garcia JM, Ruiz Borrego M, et al. Preventing alpelisib-related hyperglycaemia in HR+/HER2-/PIK3CA-mutated advanced breast cancer using metformin (METALLICA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. EClinicalMedicine. 11 de abril de 2024; 71: 102520.
8. Moore HN, Goncalves MD, Johnston AM, Mayer EL, Rugo HS, Gradishar WJ, Zylla DM, Bergenstal RM. Effective Strategies for the Prevention and Mitigation of Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor-Associated Hyperglycemia: Optimizing Patient Care. Clin Breast Cancer. Enero de 2025; 25(1): 1-11. doi: 10.1016/j.clbc.2024.09.017. Publicación electrónica del 28 de septiembre de 2024. PMID: 39462728.