

## **KISQALI® (ribociclib) comprimidos recubiertos**

### **INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN**

#### **1 INDICACIONES Y USO**

##### **1.1 Cáncer de mama temprano**

KISQALI está indicado en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano en estadio II o III con positividad para receptores hormonales (RH+) y negatividad para receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) con alto riesgo de recidiva.

##### **1.2 Cáncer de mama avanzado o metastásico**

KISQALI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2- en combinación con:

- un inhibidor de la aromatasa como tratamiento endocrino inicial; o
- fulvestrant como tratamiento endocrino inicial o tras la progresión de la enfermedad después del tratamiento endocrino.

#### **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

##### **2.1 Dosis recomendadas**

###### **Instrucciones importantes de administración**

KISQALI se puede tomar con o sin alimentos (*véase Farmacología clínica [12.3]*).

El tratamiento de las mujeres pre- o perimenopáusicas, o de los varones, con la combinación de KISQALI y un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant debe incluir un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), de acuerdo con las normas de práctica clínica actuales.

Los pacientes deben tomar la dosis de KISQALI aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Si el paciente vomitó después de tomar la dosis u olvidó tomarla, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino la siguiente dosis prescrita en el horario habitual. Los comprimidos de KISQALI deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

###### **Cáncer de mama temprano**

La dosis recomendada de KISQALI es de 400 mg (dos comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral, administrados una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento en ciclos de tratamiento de 28 días. KISQALI debe administrarse en combinación con un inhibidor de la aromatasa. Consulte la dosis recomendada del inhibidor de la aromatasa en la información completa para la prescripción.

En pacientes con cáncer de mama temprano, el tratamiento con KISQALI debe mantenerse durante 3 años o hasta la recidiva del tumor o la aparición de signos de toxicidad inaceptables.

###### **Cáncer de mama avanzado o metastásico**

La dosis recomendada de KISQALI es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral, administrados una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento en ciclos de tratamiento de 28 días. KISQALI debe administrarse en combinación con tratamiento endocrino (fulvestrant o un inhibidor de la aromatasa). Consulte la dosis recomendada del tratamiento endocrino en la información completa para la prescripción.

##### **2.2 Modificaciones posológicas**

###### **Modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas**

En la tabla 1 se detallan las modificaciones posológicas recomendadas en caso de producirse reacciones adversas.

**Tabla 1: Modificaciones posológicas recomendadas ante la aparición de reacciones adversas**

| Nivel                                                                                         | KISQALI   |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|
|                                                                                               | Dosis     | Número de comprimidos      |
| <b>Cáncer de mama temprano</b>                                                                |           |                            |
| Dosis inicial                                                                                 | 400 mg/d  | dos comprimidos de 200 mg  |
| Reducción de la dosis                                                                         | 200 mg/d* | un comprimido de 200 mg    |
| <b>Cáncer de mama avanzado o metastásico</b>                                                  |           |                            |
| Dosis inicial                                                                                 | 600 mg/d  | tres comprimidos de 200 mg |
| Primera reducción de la dosis                                                                 | 400 mg/d  | dos comprimidos de 200 mg  |
| Segunda reducción de la dosis                                                                 | 200 mg/d* | un comprimido de 200 mg    |
| * Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento con KISQALI. |           |                            |

En las tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con KISQALI en el caso de determinadas reacciones adversas. Se recomienda la modificación de la dosis de KISQALI en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente.

**Tabla 2: Modificaciones posológicas y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis**

|                                                                          | Grado 1<br>(asintomática)                                                                                                                                                          | Grado 2<br>(sintomática)                                                                                                                                                                                                                           | Grado 3 (sintomática severa) o<br>4 (potencialmente mortal) |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>EPI/neumonitis</b><br>(véase Advertencias<br>y precauciones<br>[5.1]) | No es necesario interrumpir temporalmente la administración ni ajustar la dosis. Iniciar el tratamiento médico pertinente y vigilar si es necesario en función del cuadro clínico. | Interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado $\leq 1$ y luego valorar su reanudación en el nivel de dosis inmediatamente inferior.*<br><br>Si reaparece la reacción de grado 2, retirar el tratamiento con KISQALI. | Retirar el tratamiento con KISQALI.                         |

Abreviación: EPI, Enfermedad pulmonar intersticial.

Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

\* Cuando se plantee la reanudación del tratamiento con KISQALI, deberá llevarse a cabo una valoración individualizada de los beneficios y los riesgos.

**Tabla 3: Modificaciones posológicas y tratamiento de las reacciones adversas cutáneas, incluidas las RACS**

| Reacciones adversas cutáneas, incluidas las RACS<br>(véase Advertencias y precauciones) | Grado 1<br>( $<10\%$ de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa, sin signos de afectación sistémica) | Grado 2<br>(del 10% al 30% de la SC con toxicidad cutánea activa, sin signos de afectación sistémica) | Grado 3<br>(erupción severa que no responde al tratamiento farmacológico; $>30\%$ de la SC con toxicidad cutánea activa y signos de afectación sistémica; SSJ*) | Grado 4<br>(cualquier porcentaje de SC asociado a una sobreinfección extensa e indicación de antibióticos por vía i.v.; consecuencias potencialmente mortales; NET**) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|        |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                 |                                                              |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| [5.2]) | <p>No es necesario ajustar la dosis.</p> <p>Iniciar el tratamiento médico pertinente y vigilar si es necesario en función del cuadro clínico.</p> | <p>Interrumpir la administración de KISQALI hasta determinar la causa de la reacción.</p> <p>Si la causa es una RACS, suspender definitivamente el tratamiento con KISQALI.</p> | <p>Suspender definitivamente el tratamiento con KISQALI.</p> |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|

Si la causa no es una RACS, interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado  $\leq 1$  y luego reanudarla en el mismo nivel de dosis.

Si la reacción adversa cutánea reaparece con una severidad de grado 3, reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Abreviaciones: NET, necrólisis epidérmica tóxica; RACS, reacciones adversas cutáneas severas; SC, superficie corporal; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.

\* El SSJ (grados 3 y 4) se define como el desprendimiento de la piel que cubre  $<10\%$  de la superficie corporal y entre el 10% y el 30% de la superficie corporal, respectivamente, con signos asociados (p. ej., eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y desprendimiento de mucosas).

\*\* La NET (grado 4) se define como el desprendimiento de la piel que cubre  $\geq 30\%$  de la superficie corporal con síntomas asociados (p. ej., eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y desprendimiento de mucosas).

Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

**Tabla 4: Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT**

| <b>Prolongación del intervalo QTcF*</b>      | <b>Cáncer de mama temprano</b>                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Cáncer de mama avanzado o metastásico</b>       |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>&gt;480 ms y <math>\leq 500</math> ms</b> | Interrumpir temporalmente el tratamiento con KISQALI y esperar hasta que el QTcF sea $\leq 480$ ms.                                                                                                                                                                       |                                                    |
|                                              | Reanudar con la misma dosis.                                                                                                                                                                                                                                              | Reducir al nivel de dosis inmediatamente inferior. |
|                                              | Si reaparece un intervalo QTcF $>480$ ms, interrumpir el tratamiento con KISQALI y esperar hasta que el QTcF sea $\leq 480$ ms; luego reanudarlo en el nivel de dosis inmediatamente inferior.                                                                            |                                                    |
| <b>&gt;500 ms</b>                            | <p>Interrumpir el tratamiento con KISQALI y esperar hasta que el QTcF sea <math>\leq 480</math> ms; luego reanudarlo en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si reaparece un intervalo QTcF <math>&gt;500</math> ms, retirar el tratamiento con KISQALI.</p> |                                                    |

Suspender definitivamente el tratamiento con KISQALI si la prolongación del QTcF es  $>500$  ms o si el intervalo se ha prolongado  $>60$  ms respecto al valor inicial Y también se observa cualquiera de los signos siguientes: taquicardia helicoidal (torsade de pointes), taquicardia ventricular polimórfica, síncope, o signos o síntomas de arritmia grave.

*Nota:* Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, retirar el tratamiento con KISQALI.

Es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica (ECG) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Los ECG se repetirán en torno al día 14 del primer ciclo y cuando exista indicación clínica.

Si en cualquier momento del tratamiento el intervalo QTcF se prolonga, se controlará el ECG con mayor frecuencia y cuando exista indicación clínica.

\* QTcF: intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

**Tabla 5: Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar**

|                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Grado 1</b><br>( <b>&gt;LSN a</b><br><b>3 × LSN</b> )                                                                                            | <b>Grado 2</b><br>( <b>&gt;3 a 5 × LSN</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Grado 3</b><br>( <b>&gt;5 a 20 × LSN</b> )                                                                                                                                                                                                     | <b>Grado 4</b><br>( <b>&gt;20 × LSN</b> ) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, SIN aumento de la bilirrubina total por encima de 2 veces el LSN</b><br><i>(véase Advertencias y precauciones [5.5])</i>                                                                     | No es necesario ajustar la dosis.                                                                                                                   | <u>Grado &lt;2 al inicio*:</u><br>Interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado igual o inferior al inicial, y luego reanudarla en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior.<br><br>-----<br><u>Grado 2 al inicio*:</u><br>No interrumpir la administración de KISQALI. | Interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado igual o inferior al inicial*; luego reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece la reacción de grado 3, retirar el tratamiento con KISQALI. | Retirar el tratamiento con KISQALI.       |
| <b>Elevación de la AST, la ALT o ambas CON aumento de la bilirrubina total y sin colestasis</b><br><i>(véase Advertencias y precauciones [5.5])</i>                                                                                                      | Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son >3 × LSN y la bilirrubina total es >2 × LSN, retirar el tratamiento con KISQALI. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |
| Se realizarán pruebas funcionales hepáticas (PFH) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Las PFH se repetirán cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes y cuando exista indicación clínica. |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |
| Si se observan anomalías de grado ≥2, vigilar con mayor frecuencia y cuando exista indicación clínica.                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |
| Abreviaciones: AST, aspartato-transaminasa; ALT, alanina-transaminasa; LSN, límite superior de la normalidad.                                                                                                                                            |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |
| * Inicio/inicial = antes del inicio del tratamiento.                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |
| Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.                                                                                                                 |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |

**Tabla 6: Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia**

|                                                                 | <b>Grado 1 o 2</b><br>(CAN $1000/\text{mm}^3$ a $< \text{LIN}$ ) | <b>Grado 3</b><br>(CAN $500$ a $<1000/\text{mm}^3$ )                                                                                                                                                  | <b>Neutropenia febril de grado 3*</b>                                                                                                                              | <b>Grado 4</b><br>(CAN $<500/\text{mm}^3$ )                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neutropenia</b><br>(véase Advertencias y precauciones [5.6]) | No es necesario ajustar la dosis.                                | Interrumpir la administración hasta que la reacción sea de grado $\leq 2$ . Reanudar la administración de KISQALI en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpir la | Interrumpir la administración hasta que la neutropenia sea de grado $\leq 2$ . Reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior. | Interrumpir la administración hasta que la reacción sea de grado $\leq 2$ . Reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior. |

administración de KISQALI hasta la recuperación; luego reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Realizar hemogramas completos (HgC) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Se repetirá el HgC cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes y cuando exista indicación clínica.

Abreviaciones: CAN, cifra absoluta de neutrófilos; LIN, límite inferior de la normalidad.

\* Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre  $>38,3^{\circ}\text{C}$  (o) de  $38^{\circ}\text{C}$  o superior durante más de una hora, o infección concurrente. Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

**Tabla 7: Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas\***

|                           | Grado 1 o 2                                                                                                                         | Grado 3                                                                                                                                                                                                                                                          | Grado 4                             |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Otras reacciones adversas | No es necesario ajustar la dosis. Iniciar el tratamiento médico pertinente y vigilar si es necesario en función del cuadro clínico. | Interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado $\leq 1$ ; luego reanudarla en el mismo nivel de dosis.<br>Si reaparece una reacción de grado 3, reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior. | Retirar el tratamiento con KISQALI. |

\* Se excluyen la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, las reacciones adversas cutáneas (incluidas las reacciones adversas cutáneas severas [RACS]), la prolongación del intervalo QT, la toxicidad hepatobiliar y la neutropenia.

Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Deberá consultarse la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa o del fulvestrant coadministrados para conocer las directrices relativas a las modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas y otras informaciones de interés sobre seguridad.

#### Modificaciones posológicas en caso de coadministración con inhibidores potentes de la subfamilia de isoenzimas CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de KISQALI con inhibidores potentes de la subfamilia de isoenzimas CYP3A y valorar la posibilidad de coadministrar otro medicamento con menor capacidad de inhibición de dichas isoenzimas (*véase Interacciones farmacológicas [7.1]*).

Si fuera indispensable coadministrar un inhibidor potente de las isoenzimas CYP3A, se reducirá la dosis de KISQALI como se indica en la tabla 8.

**Tabla 8: Modificaciones posológicas en caso de coadministración con inhibidores potentes de la subfamilia de isoenzimas CYP3A**

| Indicación                            | Coadministración con inhibidores potentes de las isoenzimas CYP3A |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Cáncer de mama temprano               | Reducir la dosis de KISQALI a 200 mg una vez al día.              |
| Cáncer de mama avanzado o metastásico | Reducir la dosis de KISQALI a 400 mg una vez al día.              |

Si se deja de administrar el inhibidor potente de las isoenzimas CYP3A, deberá modificarse la dosis de KISQALI (una vez transcurridas al menos 5 vidas medias del inhibidor), que volverá a ser la misma que se estaba utilizando antes de empezar a administrar dicho inhibidor (*véanse Interacciones farmacológicas [7.1]* y *Farmacología clínica [12.3]*).

#### Modificaciones posológicas en caso de disfunción hepática

Las modificaciones posológicas recomendadas para los pacientes con disfunción hepática se presentan en la tabla 9 (*véanse Uso en poblaciones específicas [8.6]*, *Farmacología clínica [12.3]*).

**Tabla 9: Modificaciones posológicas en caso de disfunción hepática**

| <b>Indicación</b>                            | <b>Disfunción hepática leve<br/>(clase A de Child-Pugh)</b> | <b>Disfunción hepática moderada y severa<br/>(clase B o C de Child-Pugh)</b> |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cáncer de mama temprano</b>               | No es necesario ajustar la dosis                            | No es necesario ajustar la dosis                                             |
| <b>Cáncer de mama avanzado o metastásico</b> | No es necesario ajustar la dosis                            | KISQALI 400 mg una vez al día                                                |

Deberá consultarse la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasas o del fulvestrant coadministrados para conocer las modificaciones posológicas recomendadas en caso de disfunción hepática.

#### Modificaciones posológicas en caso de disfunción renal severa

En pacientes con disfunción renal severa se recomienda una dosis inicial de 200 mg de KISQALI una vez al día (*véanse Uso en poblaciones específicas [8.7] y Farmacología clínica [12.3]*).

### **3 FORMAS Y DOSIS FARMACÉUTICAS**

Comprimido: 200 mg de ribociclib (equivalente a 254,40 mg de succinato de ribociclib).

Comprimidos recubiertos de color violeta grisáceo claro, redondos, curvos y de borde biselado, con «RIC» impreso en relieve hundido en una cara y «NVR» en la otra.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cacahuates, soja o a alguno de los excipientes de su formulación.

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.**

Puede aparecer una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o una neumonitis severas, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con KISQALI y otros inhibidores de las CDK 4/6.

En pacientes con cáncer de mama temprano (NATALEE) que recibieron 400 mg de KISQALI y un inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA), el 1,5% de los pacientes presentaron EPI/neumonitis (grado 1-2).

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), el 1,6% de las pacientes presentaron EPI/neumonitis (de cualquier grado, el 0,4% fue de grado 3-4 y el 0,1% tuvo un desenlace mortal). Desde la comercialización se han producido casos adicionales de EPI/neumonitis, algunos de ellos con un desenlace mortal (*véase Reacciones adversas [6.2]*).

Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos y disnea. Si aparecen síntomas respiratorios nuevos o los ya existentes empeoran y se sospecha que se deben a EPI o neumonitis, se interrumpirá de inmediato el tratamiento con KISQALI y se evaluará al paciente. Se debe suspender definitivamente la administración de KISQALI en pacientes con EPI/neumonitis severa o cualquier EPI/neumonitis sintomática recurrente (*véase Posología y administración [2.2]*).

#### **5.2 Reacciones adversas cutáneas severas**

Pueden aparecer reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de hipersensibilidad de origen medicamentoso (SHM)/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en los pacientes tratados con KISQALI (*véase Reacciones adversas [6.2]*).

Si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, deberá interrumpirse la administración de KISQALI hasta determinar la causa de la reacción (*véase Posología y administración [2.2]*). Se recomienda consultar sin demora a un dermatólogo para obtener un diagnóstico más exacto y el tratamiento adecuado.

Si se confirma la presencia de SSJ, NET o SHM/DRESS, se suspenderá definitivamente el tratamiento con KISQALI. No debe reanudarse la administración de KISQALI en pacientes que hayan padecido RACS u otras reacciones cutáneas potencialmente mortales durante el tratamiento con KISQALI.

#### **5.3 Prolongación del intervalo QT**

Se ha demostrado que KISQALI prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la concentración (*véase Farmacología clínica [12.2]*).

Se evitará el tratamiento con KISQALI en pacientes que presenten un riesgo significativo de taquicardia helicoidal (torsade de pointes), incluidos los pacientes en los que concurren los siguientes factores:

- síndrome de QT largo congénito;
- cardiopatía significativa o no controlada, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca, angina inestable, bradiarritmias, hipertensión no controlada, bloqueo auriculoventricular de alto grado, estenosis aórtica severa o hipotiroidismo no controlado;
- anomalías electrolíticas;
- tratamiento con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT o con inhibidores potentes de las isoenzimas CYP3A, pues puede conducir a una prolongación del intervalo QTcF.

En función de la prolongación observada del intervalo QT durante el tratamiento, es posible que deba interrumpirse la administración, reducirse la dosis o retirarse el tratamiento con KISQALI, tal como se describe en la tabla 4 (*véanse Posología y administración [2.2] e Interacciones farmacológicas [7.4]*).

En pacientes con cáncer de mama temprano (estudio NATALEE) tratados con 400 mg de KISQALI + INEA, 8 de 2494 pacientes (0,3%) presentaron un valor del intervalo QTcF >500 ms después del inicio y 50 de 2494 pacientes (2%) presentaron un aumento del intervalo QTcF >60 ms respecto al inicio. La prolongación del intervalo QTcF fue reversible al interrumpir la administración. La mayoría de las prolongaciones del intervalo QTcF se produjeron en las cuatro primeras semanas de tratamiento con KISQALI. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (estudios MONALEESA-2, MONALEESA-3 y MONALEESA-7) tratadas con 600 mg de KISQALI + INEA o fulvestrant, 15 de 1054 pacientes (1,4%) presentaron un valor del intervalo QTcF >500 ms después del inicio y 61 de 1054 pacientes (6%) presentaron un aumento del intervalo QTcF >60 ms respecto al inicio. La prolongación del intervalo QTcF fue reversible al interrumpir la administración. La mayoría de las prolongaciones del intervalo QTcF se produjeron en las cuatro primeras semanas de tratamiento con KISQALI. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el grupo de tratamiento con KISQALI y letrozol del estudio MONALEESA-2 se produjo una (0,3%) muerte súbita en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2. En los ensayos MONALEESA-7 y MONALEESA-3 no se notificaron casos de muerte súbita (*véase Reacciones adversas [6]*).

Se hará un ECG a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Solo se empezará el tratamiento con KISQALI si el intervalo QTcF es inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo y cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI, al comienzo de los 6 primeros ciclos y cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes de comenzar el tratamiento con KISQALI (*véase Posología y administración [2.2]*).

#### **5.4 Mayor prolongación del intervalo QT con la coadministración de tamoxifeno**

Se evitará la coadministración de tamoxifeno con KISQALI. En el estudio MONALEESA-7 se observó que el aumento medio del intervalo QTcF con respecto al inicio era >10 ms mayor en el subgrupo tratado con tamoxifeno + placebo que en el tratado con inhibidores no esteroideos de la aromatasa (INEA) + placebo. En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto al valor inicial en 6/90 (7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Asimismo, se observó un aumento >60 ms del intervalo QTcF con respecto al inicio en 14/87 (16%) pacientes tratadas con KISQALI + tamoxifeno y en 18/245 (7%) de las tratadas con KISQALI + INEA (*véase Farmacología clínica [12.2]*).

#### **5.5 Hepatotoxicidad**

En pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado o metastásico se produjo lesión hepática inducida por fármacos y elevación de las transaminasas con KISQALI.

En pacientes con cáncer de mama temprano (estudio NATALEE) tratados con KISQALI se notificó lesión hepática inducida por fármacos en 9 pacientes (0,4%), de las cuales 5 fueron de grado  $\geq 3$  y 8 se habían resuelto en la fecha límite para la inclusión de datos. Hubo 8 (0,3%) casos de ley de Hy confirmados clínicamente (incluidos 4 de los 9 casos de lesión hepática inducida por fármacos mencionados anteriormente), 6 de los cuales se habían resuelto en 303 días y 2 estaban mejorando, todos después de la retirada del tratamiento con KISQALI. Se produjeron elevaciones de grado 3 o 4 de la

alanina-transaminasa (ALT) y de la aspartato-transaminasa (AST) en el 8% y el 4,7% de los pacientes, respectivamente, incluidas elevaciones de grado 4 de la ALT (1,5%) y la AST (0,8%).

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (estudios MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3) tratadas con KISQALI se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT y la AST en el 11% y el 8%, respectivamente. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con KISQALI y un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. La mediana del tiempo transcurrido hasta que la reacción adversa pasó a ser de grado  $\leq 2$  fue de 21 días en el grupo tratado con KISQALI y un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. En los estudios MONALEESA-2 y MONALEESA-3, en 6 pacientes (1%) se registraron elevaciones simultáneas de la AST o la ALT superiores a tres veces el LSN acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces el LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis (ley de Hy); todos los pacientes se recuperaron tras retirar el tratamiento con KISQALI.

Se realizarán pruebas funcionales hepáticas (PFH) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Se repetirán cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes y cuando exista indicación clínica (véase *Posología y administración* [2.2]).

La severidad de la elevación de las transaminasas determinará si es necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con KISQALI, según se describe en la tabla 5 (Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar) (véase *Posología y administración* [2.2]).

## 5.6 Neutropenia

KISQALI causa neutropenia dependiente de la concentración.

En pacientes con cáncer de mama temprano (NATALEE) que recibieron KISQALI + INEA, el 94%, incluido un 45% de grado 3 o 4, presentó una disminución de la cifra de neutrófilos (según los resultados de laboratorio), el 63% presentó una reacción adversa de neutropenia y el 0,3% presentó neutropenia febril. La mediana de tiempo hasta la aparición de una neutropenia de grado  $\geq 2$  fue de 18 días. La mediana de tiempo hasta que la reacción de neutropenia pasó de grado  $\geq 3$  a grado  $< 3$  fue de 10 días. Fue necesario interrumpir el tratamiento por la neutropenia en el 1,1% de los pacientes.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3) tratadas con KISQALI + INEA o fulvestrant, el 75% presentó neutropenia, el 62% tuvo una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los resultados de laboratorio) y el 1,7% tuvo neutropenia febril. La mediana de tiempo hasta la aparición de una neutropenia de grado  $\geq 2$  fue de 17 días. La mediana de tiempo hasta que la reacción de neutropenia pasó de grado  $\geq 3$  a grado  $< 3$  fue de 12 días. Fue necesario interrumpir el tratamiento por la neutropenia en el 1% de las pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento con KISQALI debe hacerse un hemograma completo (HgC) en todos los pacientes. Se repetirá el HgC cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes y cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si es necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con KISQALI, según se describe en la tabla 6 (véase *Posología y administración* [2.2]).

## 5.7 Toxicidad embrionofetal

Según los resultados de los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, KISQALI puede ser perjudicial para el feto si se administra durante el embarazo. En los estudios de reproducción en animales, la administración de ribociclib a ratas y conejas gestantes durante la organogénesis causó efectos tóxicos embrionarios y fetales con exposiciones maternas que eran 0,6 y 1,5 veces la exposición clínica en humanos, respectivamente, sobre la base del área bajo la curva (AUC). Se debe informar a las embarazadas del riesgo potencial para el feto. Asimismo, se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con KISQALI y hasta por lo menos 3 semanas después de la última dosis (véanse *Uso en poblaciones específicas* [8.1, 8.3] y *Farmacología clínica* [12.1]).

# 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se analizan más detalladamente en otros apartados de la información sobre el producto:

- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (véase *Advertencias y precauciones* [5.1])
- Reacciones adversas cutáneas severas (véase *Advertencias y precauciones* [5.2])

- Prolongación del intervalo QT (véase Advertencias y precauciones [5.3, 5.4])
- Hepatotoxicidad (véase Advertencias y precauciones [5.5])
- Neutropenia (véase Advertencias y precauciones [5.6])

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, la frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no puede compararse directamente con la frecuencia registrada en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no concuerde con la frecuencia observada en la práctica clínica.

Los datos descritos en el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KISQALI + un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (INEA) en 2526 pacientes con cáncer de mama temprano (NATALEE), de los cuales el 51% completó 36 meses de tratamiento con KISQALI. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron linfocitos disminuidos (97%), leucocitos disminuidos (95%), neutrófilos disminuidos (94%), hemoglobina disminuida (47%), alanina-aminotransferasa elevada (45%), aspartato-aminotransferasa elevada (44%), infecciones (37%), creatinina elevada (33%), plaquetas disminuidas (28%), cefalea (23%), náuseas (23%) y fatiga (22%).

Además, la población de seguridad agrupada que se describe en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a KISQALI en 1065 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), de las cuales el 76% estuvieron expuestas durante 6 meses o más, y el 62% lo estuvieron durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos (95%), neutrófilos disminuidos (93%), hemoglobina disminuida (68%), linfocitos disminuidos (66%), aspartato-aminotransferasa elevada (55%),  $\gamma$ -glutamilttransferasa elevada (53%), alanina-aminotransferasa elevada (52%), infecciones (47%), náuseas (47%), creatinina elevada (42%), fatiga (35%), plaquetas disminuidas (34%), diarrea (33%), vómitos (29%), cefalea (27%), estreñimiento (25%), alopecia (25%), tos (24%), erupción (24%), dolor de espalda (24%) y glucosa sérica disminuida (20%).

### NATALEE: KISQALI en combinación con un inhibidor no esteroideo de la aromatasa como tratamiento adyuvante

*Personas adultas con cáncer de mama temprano  $RH+$  y  $HER2-$  en estadio II y estadio III con alto riesgo de recidiva*

La seguridad de KISQALI se evaluó en NATALEE, un ensayo clínico en el que participaron 5101 pacientes tratados con KISQALI + INEA o un INEA solo, con o sin goserelina (véase Estudios clínicos [14]). La mediana de la duración de la exposición a KISQALI fue de 33 meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 14% de los pacientes tratados con KISQALI. Las reacciones adversas graves en  $>0,5\%$  de los pacientes tratados con KISQALI fueron covid-19 (1,1%), neumonía (0,8%) y embolia pulmonar (0,6%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 0,6% de los pacientes tratados con KISQALI. Las reacciones adversas mortales en el  $\geq 0,1\%$  de los pacientes que recibieron KISQALI fueron covid-19 o neumonía por covid-19 (0,2%) y embolia pulmonar (0,1%).

En el 20% de los pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con KISQALI debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que motivaron la retirada del tratamiento con KISQALI en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron alanina-aminotransferasa o aspartato-aminotransferasa elevada (8%).

En el 73% de los pacientes hubo que interrumpir la administración de KISQALI + INEA debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron neutropenia o recuento de neutrófilos disminuido (43%), alanina-aminotransferasa o aspartato-aminotransferasa elevada (11%), covid-19 (10%) e hipomagnesemia (5%).

En el 23% de los pacientes que recibieron KISQALI hubo que reducir la dosis a causa de reacciones adversas. Las reacciones adversas que motivaron reducciones de la dosis en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron neutropenia o recuento de neutrófilos disminuido (14%) y función hepática anormal (2,3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$  con KISQALI + INEA y  $\geq 2\%$  más frecuentes que con placebo), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron neutropenia, infecciones, náuseas, cefalea, fatiga, leucopenia y pruebas de función hepática anormales.

En la tabla 10 se resumen las reacciones adversas en el estudio NATALEE.

**Tabla 10: Reacciones adversas (frecuencia  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  mayor que en el grupo tratado con un INEA solo) en el**

**estudio NATALEE**

| Reacción adversa                                                                                                                         | KISQALI + INEA<br>(n = 2526) |                 | INEA<br>(n = 2441)   |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
|                                                                                                                                          | Todos los grados (%)         | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                                                                                       |                              |                 |                      |                 |
| Infecciones <sup>1</sup>                                                                                                                 | 37                           | 2,0             | 27                   | 0,9             |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                                                                   |                              |                 |                      |                 |
| Cefalea <sup>2</sup>                                                                                                                     | 23                           | 0,4             | 17                   | 0,2             |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                                                                                     |                              |                 |                      |                 |
| Náuseas <sup>2</sup>                                                                                                                     | 23                           | 0,2             | 8                    | 0,1             |
| Diarrea <sup>2</sup>                                                                                                                     | 15                           | 0,6             | 6                    | 0,1             |
| Estreñimiento <sup>2</sup>                                                                                                               | 13                           | 0,2             | 5                    | 0               |
| Dolor abdominal <sup>2</sup>                                                                                                             | 11                           | 0,5             | 7                    | 0,4             |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                                                                 |                              |                 |                      |                 |
| Fatiga <sup>2</sup>                                                                                                                      | 22                           | 0,8             | 13                   | 0,2             |
| Astenia <sup>2</sup>                                                                                                                     | 17                           | 0,6             | 12                   | 0,1             |
| Pirexia <sup>2</sup>                                                                                                                     | 11                           | 0,2             | 6                    | 0,1             |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                                                                     |                              |                 |                      |                 |
| Alopecia                                                                                                                                 | 15                           | 0               | 4,6                  | 0               |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                                                                               |                              |                 |                      |                 |
| Tos <sup>2</sup>                                                                                                                         | 13                           | 0,1             | 8                    | 0,1             |
| Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. |                              |                 |                      |                 |
| <sup>1</sup> Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones respiratorias.                                                    |                              |                 |                      |                 |
| <sup>2</sup> Solo incluye una reacción adversa de grado 3.                                                                               |                              |                 |                      |                 |

Las reacciones adversas de interés clínico notificadas en <10% de los pacientes tratados con KISQALI + INEA fueron erupción (9%), mareo (9%), vómitos (8%), edema periférico (7%), prurito (7%), disnea (7%), estomatitis (6%), dolor orofaríngeo (6%), hipocalcemia (5%), hipopotasemia (4,8%) y apetito disminuido (4,8%).

En la tabla 11 se resumen las anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio NATALEE.

**Tabla 11: Lista selectiva de anomalías en pruebas de laboratorio (≥10%) en los pacientes del estudio NATALEE tratados con KISQALI + INEA**

| Anomalía en una prueba de laboratorio | KISQALI + INEA<br>(n = 2526) |                 | INEA<br>(n = 2441)   |                 |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
|                                       | Todos los grados (%)         | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| <b>Análisis hematológicos</b>         |                              |                 |                      |                 |
| Linfocitos disminuidos                | 97                           | 19              | 88                   | 6               |
| Leucocitos disminuidos                | 95                           | 27              | 45                   | 0,6             |
| Neutrófilos disminuidos               | 94                           | 45              | 35                   | 1,7             |
| Hemoglobina disminuida                | 47                           | 0,6             | 26                   | 0,3             |
| Plaquetas disminuidas                 | 28                           | 0,4             | 13                   | 0,3             |
| <b>Bioquímica clínica</b>             |                              |                 |                      |                 |
| Alanina-aminotransferasa elevada      | 45                           | 8               | 35                   | 1               |
| Aspartato-aminotransferasa elevada    | 44                           | 5               | 33                   | 1               |
| Creatinina elevada                    | 33                           | 0,3             | 11                   | 0               |

**MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol**

*Tratamiento endocrino inicial de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2–*

La seguridad de KISQALI se evaluó en el estudio MONALEESA-2, un ensayo clínico en el que participaron 668 mujeres posmenopáusicas que recibieron KISQALI + letrozol o placebo + letrozol (véase *Estudios clínicos [14]*). La mediana de la duración de la exposición a KISQALI + letrozol fue de 13 meses, y el 58% de las pacientes estuvieron expuestas durante ≥12 meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 21% de las pacientes tratadas con KISQALI + letrozol. Las reacciones adversas en >1% de las pacientes tratadas con KISQALI + letrozol fueron dolor abdominal (1,5%), vómitos (1,5%), estreñimiento (1,2%), náuseas (1,2%), anemia (1,2%), neutropenia febril (1,2%), disnea (1,2%) y alanina-aminotransferasa

elevada (1,2%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1,8% de las pacientes tratadas con KISQALI. Las reacciones adversas mortales en  $\geq 0,1\%$  de las pacientes tratadas con KISQALI fueron insuficiencia respiratoria aguda (0,6%), infarto agudo de miocardio, muerte súbita (con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2), causa desconocida y neumonía (0,3% cada una). En el 7% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con KISQALI y letrozol debido a reacciones adversas. En el 7% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con KISQALI solo. Las reacciones adversas que motivaron la retirada definitiva del tratamiento con KISQALI y letrozol en  $\geq 2\%$  de las pacientes fueron alanina-aminotransferasa elevada (5%), aspartato-aminotransferasa elevada (3%) y vómitos (2%).

En el 71% de las pacientes hubo que interrumpir la administración de KISQALI y letrozol debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en  $\geq 5\%$  de las pacientes fueron neutropenia (39%), neutrófilos disminuidos (12%), vómitos (6%), náuseas (5%), alanina-aminotransferasa elevada (5%) y leucocitos disminuidos (5%).

En el 45% de las pacientes que recibieron KISQALI + letrozol hubo que reducir la dosis de KISQALI a causa de reacciones adversas. Las reacciones adversas que motivaron reducciones de la dosis en  $\geq 2\%$  de las pacientes fueron neutropenia (24%), neutrófilos disminuidos (8%) y alanina-aminotransferasa elevada (3%).

Se emplearon antieméticos y antidiarreicos para tratar los síntomas según indicación clínica

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$  en el grupo de tratamiento con KISQALI y  $\geq 2\%$  más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron neutrófilos disminuidos, leucocitos disminuidos, hemoglobina disminuida, náuseas, linfocitos disminuidos, alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, fatiga, diarrea, alopecia, vómitos, plaquetas disminuidas, estreñimiento, cefalea y dolor de espalda.

En la tabla 12 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-2.

**Tabla 12: Reacciones adversas (frecuencia  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  mayor que en el grupo del placebo) en el estudio MONALEESA-2**

| Reacción adversa                                                         | KISQALI + letrozol<br>(n = 334) |                    | Placebo + letrozol<br>(n = 330) |                    |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                                                          | Todos los<br>grados<br>(%)      | Grado 3 o 4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%)      | Grado 3 o 4<br>(%) |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |                                 |                    |                                 |                    |
| Náuseas <sup>1</sup>                                                     | 52                              | 2,4                | 29                              | 0,6                |
| Diarrea <sup>1</sup>                                                     | 35                              | 1,2                | 22                              | 0,9                |
| Vómitos <sup>1</sup>                                                     | 29                              | 3,6                | 16                              | 0,9                |
| Estreñimiento <sup>1</sup>                                               | 25                              | 1,2                | 19                              | 0                  |
| Estomatitis <sup>1</sup>                                                 | 12                              | 0,3                | 7                               | 0                  |
| Dolor abdominal <sup>1</sup>                                             | 11                              | 1,2                | 8                               | 0                  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                                 |                    |                                 |                    |
| Fatiga                                                                   | 37                              | 2,4                | 30                              | 0,9                |
| Pirexia (fiebre) <sup>1</sup>                                            | 13                              | 0,3                | 6                               | 0                  |
| Edema periférico <sup>1</sup>                                            | 12                              | 0                  | 10                              | 0                  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                                 |                    |                                 |                    |
| Alopecia <sup>1</sup>                                                    | 33                              | 0                  | 16                              | 0                  |
| Erupción <sup>1</sup>                                                    | 17                              | 0,6                | 8                               | 0                  |
| Prurito <sup>1</sup>                                                     | 14                              | 0,6                | 6                               | 0                  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |                                 |                    |                                 |                    |
| Cefalea <sup>1</sup>                                                     | 22                              | 0,3                | 19                              | 0,3                |
| Insomnio <sup>1</sup>                                                    | 12                              | 0,3                | 9                               | 0                  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>            |                                 |                    |                                 |                    |
| Dolor de espalda <sup>1</sup>                                            | 20                              | 2,1                | 18                              | 0,3                |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      |                                 |                    |                                 |                    |
| Apetito disminuido <sup>1</sup>                                          | 19                              | 1,5                | 15                              | 0,3                |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>               |                                 |                    |                                 |                    |
| Disnea <sup>1</sup>                                                      | 12                              | 1,2                | 9                               | 0,6                |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       |                                 |                    |                                 |                    |

|                                                                                                                                          |    |     |   |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---|---|
| Infecciones del tracto urinario <sup>1</sup>                                                                                             | 11 | 0,6 | 8 | 0 |
| Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. |    |     |   |   |
| <sup>1</sup> Solo incluye reacciones adversas de grado 3.                                                                                |    |     |   |   |

Las reacciones adversas de interés clínico en <10% de las pacientes tratadas con KISQALI + letrozol del estudio MONALEESA-2 fueron enfermedad pulmonar intersticial (0,3%), infiltración pulmonar (0,3%), neumonitis (0,3%) y fibrosis pulmonar (0,6%). En la tabla 13 se resumen las anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio MONALEESA-2.

**Tabla 13: Lista selectiva de anomalías en pruebas de laboratorio (≥10%) en las pacientes del estudio MONALEESA-2 tratadas con KISQALI + letrozol**

| Anomalía en una prueba de laboratorio | KISQALI + letrozol<br>(n = 334) |                    | Placebo + letrozol<br>(n = 330) |                    |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|                                       | Todos los<br>grados<br>(%)      | Grado 3 o 4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%)      | Grado 3 o 4<br>(%) |
| <b>Análisis hematológicos</b>         |                                 |                    |                                 |                    |
| Leucocitos disminuidos                | 93                              | 34                 | 29                              | 1,5                |
| Neutrófilos disminuidos               | 93                              | 60                 | 24                              | 1,2                |
| Hemoglobina disminuida                | 57                              | 1,8                | 26                              | 1,2                |
| Linfocitos disminuidos                | 51                              | 14                 | 22                              | 3,9                |
| Plaquetas disminuidas                 | 29                              | 0,9                | 6                               | 0,3                |
| <b>Bioquímica clínica</b>             |                                 |                    |                                 |                    |
| Alanina-aminotransferasa elevada      | 46                              | 10                 | 36                              | 1,2                |
| Aspartato-aminotransferasa elevada    | 44                              | 7                  | 32                              | 1,5                |
| Creatinina elevada                    | 20                              | 0,6                | 6                               | 0                  |
| Fósforo disminuido                    | 13                              | 5                  | 4                               | 0,6                |
| Potasio disminuido                    | 11                              | 1,2                | 7                               | 1,2                |

#### MONALEESA-7: KISQALI en combinación con un inhibidor no esteroideo de la aromatasa

*Tratamiento endocrino inicial de mujeres pre- o perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2–*

La seguridad de KISQALI se evaluó en MONALEESA-7, un estudio en el que participaron 672 pacientes pre- o perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2– que recibieron KISQALI + un INEA o tamoxifeno + goserelina, o bien placebo + un INEA o tamoxifeno + goserelina (*véase Estudios clínicos [14]*). La mediana de la duración de la exposición en el grupo de tratamiento con KISQALI + un INEA fue de 15,2 meses y el 66% de las pacientes estuvieron expuestas durante ≥12 meses. Los datos de seguridad que figuran a continuación se basan en 495 mujeres pre- o perimenopáusicas que recibieron KISQALI + IANE + goserelina o placebo + IANE + goserelina.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 17% de las pacientes tratadas con KISQALI + INEA + goserelina. Las reacciones adversas graves observadas en ≥1% de las pacientes tratadas con KISQALI + INEA + goserelina fueron lesión hepática inducida por fármacos (1,6%), dolor abdominal (1,2%), disnea (1,2%), neutropenia febril (1,2%) y dolor de espalda (1,2%).

En el 3% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con KISQALI y un INEA debido a una reacción adversa. En el 3% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con KISQALI solo. Las reacciones adversas que motivaron la retirada definitiva del tratamiento con KISQALI e INEA en ≥2% de las pacientes fueron alanina-aminotransferasa elevada (2%) y aspartato-aminotransferasa elevada (2%).

En el 73% de las pacientes hubo que interrumpir la administración de KISQALI + INEA + goserelina debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en ≥5% de las pacientes fueron neutropenia (41%), neutrófilos disminuidos (26%) y leucocitos disminuidos (6%).

En el 33% de las pacientes tratadas con KISQALI + INEA + goserelina hubo que reducir la dosis de KISQALI a causa de reacciones adversas. Las reacciones adversas que motivaron reducciones de la dosis en ≥2% de las pacientes fueron neutropenia (17%), neutrófilos disminuidos (5%) y alanina-aminotransferasa elevada (2%).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20% en el grupo de tratamiento con KISQALI y ≥2% más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos, neutrófilos disminuidos, hemoglobina disminuida, linfocitos disminuidos, γ-glutamilttransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, infecciones, artralgia, alanina-aminotransferasa elevada, náuseas, plaquetas disminuidas y alopecia.

En la tabla 14 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-7.

**Tabla 14: Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  y con una frecuencia  $\geq 2\%$  mayor que en el grupo del placebo: MONALEESA-7 (INEA) (todos los grados)**

| Reacción adversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | KISQALI + INEA + goserelina<br>(n = 248) |                    | Placebo + INEA + goserelina<br>(n = 247) |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Todos los<br>grados<br>(%)               | Grado 3 o 4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%)               | Grado 3 o 4<br>(%) |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                          |                    |                                          |                    |
| Infecciones <sup>1,2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 36                                       | 1,6                | 24                                       | 0,4                |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                          |                    |                                          |                    |
| Artralgia <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 34                                       | 0,8                | 29                                       | 1,2                |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                          |                    |                                          |                    |
| Náuseas <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 32                                       | 0                  | 20                                       | 0                  |
| Estreñimiento <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16                                       | 0                  | 12                                       | 0                  |
| Estomatitis <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10                                       | 0                  | 8                                        | 0,4                |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                          |                    |                                          |                    |
| Alopecia <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 21                                       | 0                  | 13                                       | 0                  |
| Erupción <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 17                                       | 0,4                | 9                                        | 0                  |
| Prurito <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 11                                       | 0                  | 4                                        | 0                  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                          |                    |                                          |                    |
| Pirexia (fiebre) <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 17                                       | 0,8                | 7                                        | 0                  |
| Dolor en una extremidad <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10                                       | 0                  | 8                                        | 1,2                |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |                    |                                          |                    |
| Tos <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 15                                       | 0                  | 10                                       | 0                  |
| Abreviación: INEA, inhibidor no esteroideo de la aromatasas.<br>Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.<br><sup>1</sup> Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones de las vías respiratorias; gastroenteritis; sepsis ( $<1\%$ ).<br><sup>2</sup> Solo incluye una reacción adversa de grado 3. |                                          |                    |                                          |                    |

Las reacciones adversas de interés clínico observadas en  $<10\%$  de las pacientes tratadas con KISQALI + INEA en el estudio MONALEESA-7 fueron trombocitopenia (9%), piel seca (9%), dolor orofaríngeo (7%), dispepsia (5%), lagrimeo aumentado (4%), ojo seco (4%), vitiligo (3%), hipocalcemia (2%), bilirrubina en sangre elevada (1%), síncope (0.4%) y neumonitis (0.4%).

**Tabla 15: Selección de las anomalías en pruebas de laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en las pacientes del estudio MONALEESA-7 tratadas con KISQALI + INEA + goserelina**

| Anomalía en una prueba de laboratorio | KISQALI + INEA +<br>goserelina (n = 248) |                    | Placebo + INEA +<br>goserelina<br>(n = 247) |                    |
|---------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|--------------------|
|                                       | Todos los<br>grados (%)                  | Grado 3 o 4<br>(%) | Todos los<br>grados (%)                     | Grado 3 o 4<br>(%) |
| <b>Análisis hematológicos</b>         |                                          |                    |                                             |                    |
| Leucocitos disminuidos                | 93                                       | 36                 | 30                                          | 0,8                |
| Neutrófilos disminuidos               | 92                                       | 63                 | 27                                          | 2,4                |
| Hemoglobina disminuida                | 84                                       | 2,4                | 51                                          | 0,4                |
| Linfocitos disminuidos                | 55                                       | 14                 | 18                                          | 2,8                |
| Plaquetas disminuidas                 | 26                                       | 0,4                | 9                                           | 0,4                |
| <b>Bioquímica clínica</b>             |                                          |                    |                                             |                    |
| $\gamma$ -glutamyltransferasa elevada | 42                                       | 7                  | 42                                          | 9                  |
| Aspartato-aminotransferasa elevada    | 37                                       | 4,8                | 35                                          | 1,6                |
| Alanina-aminotransferasa elevada      | 33                                       | 6                  | 31                                          | 1,6                |
| Fósforo disminuido                    | 14                                       | 1,6                | 11                                          | 0,8                |
| Potasio disminuido                    | 11                                       | 1,2                | 14                                          | 1,2                |
| Glucosa en suero disminuida           | 10                                       | 0,4                | 10                                          | 0,4                |
| Creatinina elevada                    | 8                                        | 0                  | 2                                           | 0                  |

### MONALEESA-3: KISQALI en combinación con fulvestrant

*Tratamiento endocrino inicial o tras progresión de la enfermedad con el tratamiento endocrino en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2–*

La seguridad de KISQALI se evaluó en MONALEESA-3, un ensayo clínico en el que participaron 724 mujeres posmenopáusicas que recibieron KISQALI + fulvestrant o placebo + fulvestrant (*véase Estudios clínicos [14]*). La mediana de la duración de la exposición a KISQALI + fulvestrant fue de 15,8 meses y el 58% de las pacientes estuvieron expuestas durante  $\geq 12$  meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 29% de las pacientes tratadas con KISQALI + fulvestrant. Las reacciones adversas graves observadas en  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas con KISQALI + fulvestrant fueron neumonía (1,9%), náuseas (1,4%), vómitos (1,4%), anemia (1,2%), disnea (1,2%) y neutropenia (1,2%). Se produjo un caso (0,2%) de reacción adversa mortal (neumonía) entre las pacientes tratadas con KISQALI + fulvestrant.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1,2% de las pacientes tratadas con KISQALI. Las reacciones adversas mortales en  $\geq 0,1\%$  de las pacientes tratadas con KISQALI fueron insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular, neumonía, dificultad respiratoria aguda, embolia pulmonar y shock hemorrágico (0,2% cada una). En el 8% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con KISQALI y fulvestrant debido a una reacción adversa. En el 9% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con KISQALI solo. Las reacciones adversas que motivaron la retirada del tratamiento con KISQALI y fulvestrant en  $\geq 2\%$  de las pacientes fueron alanina-aminotransferasa elevada (5%) y aspartato-aminotransferasa elevada (3%).

En el 72% de las pacientes hubo que interrumpir la administración de KISQALI + fulvestrant debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en  $\geq 5\%$  de las pacientes fueron neutropenia (40%), neutrófilos disminuidos (13%), alanina-aminotransferasa elevada (8%), aspartato-aminotransferasa elevada (8%) y leucocitos disminuidos (5%).

En el 32% de las pacientes tratadas con KISQALI + fulvestrant hubo que reducir la dosis de KISQALI a causa de reacciones adversas. Las reacciones adversas que motivaron reducciones de la dosis en  $\geq 2\%$  de las pacientes fueron neutropenia (15%) y neutrófilos disminuidos (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$  en el grupo de tratamiento con KISQALI y  $\geq 2\%$  más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos, neutrófilos disminuidos, linfocitos disminuidos, creatinina elevada, hemoglobina disminuida,  $\gamma$ -glutamiltransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, náuseas, alanina-aminotransferasa elevada, infecciones, plaquetas disminuidas, diarrea, vómitos, estreñimiento, glucosa sérica disminuida, tos, erupción y prurito.

En la tabla 16 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-3.

**Tabla 16: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más frecuentes que en el grupo del placebo) de MONALEESA-3**

| Reacción adversa                                           | KISQALI + fulvestrant<br>(n = 483) |                    | Placebo + fulvestrant<br>(n = 241) |                    |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|
|                                                            | Todos los<br>grados (%)            | Grado 3 o 4<br>(%) | Todos los<br>grados (%)            | Grado 3 o 4<br>(%) |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |                                    |                    |                                    |                    |
| Náuseas <sup>2</sup>                                       | 45                                 | 1,4                | 28                                 | 0,8                |
| Diarrea <sup>2</sup>                                       | 29                                 | 0,6                | 20                                 | 0,8                |
| Vómitos <sup>2</sup>                                       | 27                                 | 1,4                | 13                                 | 0                  |
| Estreñimiento <sup>2</sup>                                 | 25                                 | 0,8                | 12                                 | 0                  |
| Dolor abdominal <sup>2</sup>                               | 17                                 | 1,4                | 13                                 | 0,8                |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                         |                                    |                    |                                    |                    |
| Infecciones <sup>1;2;3</sup>                               | 42                                 | 4,6                | 30                                 | 1,7                |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       |                                    |                    |                                    |                    |
| Erupción <sup>2</sup>                                      | 23                                 | 0,8                | 8                                  | 0                  |
| Prurito <sup>2</sup>                                       | 20                                 | 0,2                | 7                                  | 0                  |
| Alopecia <sup>2</sup>                                      | 19                                 | 0                  | 5                                  | 0                  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                                    |                    |                                    |                    |
| Tos <sup>2</sup>                                           | 22                                 | 0                  | 15                                 | 0                  |
| Disnea                                                     | 15                                 | 1,4                | 12                                 | 1,7                |

| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                                                                      |    |     |    |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|----|---|
| Apetito disminuido <sup>2</sup>                                                                                                          | 16 | 0,2 | 13 | 0 |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                                                                 |    |     |    |   |
| Edema periférico <sup>2</sup>                                                                                                            | 15 | 0   | 7  | 0 |
| Pirexia (fiebre) <sup>2</sup>                                                                                                            | 11 | 0,2 | 7  | 0 |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                                                                   |    |     |    |   |
| Mareo <sup>2</sup>                                                                                                                       | 13 | 0,2 | 8  | 0 |
| Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. |    |     |    |   |
| <sup>1</sup> Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones de las vías respiratorias; gastroenteritis; sepsis (1%).          |    |     |    |   |
| <sup>2</sup> Solo incluye reacciones adversas de grado 3.                                                                                |    |     |    |   |
| <sup>3</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas mortales: neumonía (n = 1).                                                      |    |     |    |   |

Las reacciones adversas de interés clínico observadas en <10% de las pacientes tratadas con KISQALI + fulvestrant en el estudio MONALEESA-3 fueron trombocitopenia (9%), piel seca (8%), disgeusia (7%), boca seca (5%), vértigo (5%), ojo seco (5%), lagrimeo aumentado (4%), eritema (4%), hipocalcemia (4%), bilirrubina en sangre elevada (1%), síncope (1%), enfermedad pulmonar intersticial (0,4%), neumonitis (0,4%), neumonitis por hipersensibilidad (0,2%) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (0,2%).

**Tabla 17: Lista selectiva de anomalías en pruebas de laboratorio (≥10%) en las pacientes del estudio MONALEESA-3 tratadas con KISQALI + fulvestrant**

| Anomalía en una prueba de laboratorio | Kisqali + fulvestrant<br>(n = 483) |                 | Placebo + fulvestrant<br>(n = 241) |                 |
|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|
|                                       | Todos los grados (%)               | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%)               | Grado 3 o 4 (%) |
| <b>Análisis hematológicos</b>         |                                    |                 |                                    |                 |
| Leucocitos disminuidos                | 95                                 | 26              | 26                                 | 0,4             |
| Neutrófilos disminuidos               | 92                                 | 53              | 21                                 | 0,8             |
| Linfocitos disminuidos                | 69                                 | 16              | 35                                 | 4,1             |
| Hemoglobina disminuida                | 60                                 | 4,3             | 35                                 | 2,9             |
| Plaquetas disminuidas                 | 33                                 | 1,9             | 11                                 | 0               |
| <b>Bioquímica clínica</b>             |                                    |                 |                                    |                 |
| Creatinina elevada                    | 65                                 | 1               | 33                                 | 0,4             |
| γ-glutamyltransferasa elevada         | 52                                 | 8               | 49                                 | 10              |
| Aspartato-aminotransferasa elevada    | 50                                 | 7               | 43                                 | 2,9             |
| Alanina-aminotransferasa elevada      | 44                                 | 11              | 37                                 | 1,7             |
| Glucosa en suero disminuida           | 23                                 | 0               | 18                                 | 0               |
| Fósforo disminuido                    | 18                                 | 4,6             | 8                                  | 0,8             |
| Albúmina disminuida                   | 12                                 | 0               | 8                                  | 0               |

#### COMPLEMENT-1: KISQALI en combinación con letrozol y goserelina o leuprolida (leuprorelina)

*Tratamiento endocrino inicial en varones con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2–*

La seguridad de KISQALI en combinación con letrozol se evaluó en varones (n = 39) de un ensayo clínico multicéntrico y sin enmascaramiento para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2– que no habían recibido hormonoterapia previa contra la enfermedad avanzada (COMPLEMENT-1) (véase Estudios clínicos [14]).

La mediana de la duración de la exposición a KISQALI fue de 20,8 meses (intervalo de 0,5 a 30,6 meses).

Otras reacciones adversas observadas en los varones tratados con KISQALI + letrozol y goserelina o leuprolida fueron similares a las observadas en las mujeres tratadas con KISQALI + tratamiento endocrino.

## **6.2 Experiencia posautorización**

Durante el uso posautorización de KISQALI se han notificado los eventos adversos enumerados a continuación. Dado que son eventos notificados de forma voluntaria a partir de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Trastornos respiratorios:* Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de hipersensibilidad de origen medicamentoso (SHM)/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib**

#### Inhibidores del citocromo CYP3A4

La coadministración de inhibidores potentes de las isoenzimas CYP3A aumenta la exposición al ribociclib (*véase Farmacología clínica [12.3]*). Las concentraciones elevadas de ribociclib pueden aumentar la incidencia y la severidad de las reacciones adversas, incluida la prolongación del intervalo QTcF (*véase Advertencias y precauciones [5.3]*). Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de las isoenzimas CYP3A con KISQALI y valorar la posibilidad de coadministrar otro medicamento con menor capacidad de inhibición de dichas isoenzimas.

En pacientes con cáncer de mama temprano, si fuera indispensable coadministrar KISQALI con un inhibidor potente de las isoenzimas CYP3A, deberá reducirse la dosis de KISQALI a 200 mg una vez al día. En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, si fuera indispensable coadministrar KISQALI con un inhibidor potente de las isoenzimas CYP3A, deberá reducirse la dosis de KISQALI a 400 mg una vez al día (*véase Posología y administración [2.2]*).

### **7.2 Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib**

#### Inductores de la subfamilia de isoenzimas CYP3A

La coadministración de inductores potentes de las isoenzimas CYP3A disminuye la exposición plasmática al ribociclib (*véase Farmacología clínica [12.3]*). Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de las isoenzimas CYP3A y valorar la posibilidad de coadministrar otro medicamento con una capacidad mínima o nula de inducirlos.

### **7.3 Efecto de KISQALI en otros medicamentos**

#### Sustratos de la familia de isoenzimas CYP3A

La coadministración de sustratos sensibles de las isoenzimas CYP3A4 con dosis múltiples de KISQALI aumenta la exposición a esos sustratos (*véase Farmacología clínica [12.3]*). Cuando unos aumentos mínimos de la concentración de los sustratos de las isoenzimas CYP3A pueden aumentar las reacciones adversas ocasionadas por dichos sustratos, se vigilará la aparición de un número mayor de reacciones adversas durante el tratamiento con KISQALI. Es posible que haya que reducir la dosis del sustrato sensible de las isoenzimas CYP3A, puesto que KISQALI puede aumentar su exposición.

### **7.4 Medicamentos que prolongan el intervalo QT**

Debe evitarse la coadministración de KISQALI con productos que puedan prolongar el intervalo QT, como los fármacos antiarrítmicos y otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Si no es posible evitar el uso simultáneo, se harán evaluaciones ecocardiográficas al inicio, durante el uso simultáneo y cuando exista indicación clínica (*véanse Advertencias y precauciones [5.3] y Farmacología clínica [12.2]*).

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de los riesgos

Según los resultados de los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, KISQALI puede ser perjudicial para el feto si se administra durante el embarazo (*véase Farmacología clínica [12.1]*).

No se dispone de datos sobre el riesgo asociado al fármaco en seres humanos. En estudios de reproducción en animales, la administración de ribociclib a hembras preñadas durante la organogénesis aumentó la incidencia de pérdidas posimplantatorias y de disminución del peso fetal en ratas y aumentó la incidencia de malformaciones fetales en conejas con exposiciones equivalentes a 0,6 y 1,5 veces la exposición humana, respectivamente, con la dosis máxima recomendada de 600 mg/d basada en el AUC (*véase Datos*). Se debe informar a las embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de base de las malformaciones congénitas más importantes y de abortos espontáneos en la población en la que está indicado KISQALI. No obstante, en la población general de los EE. UU., el riesgo de base de las malformaciones congénitas más importantes es del 2-4% y el de abortos espontáneos es del 15-20% de los embarazos conocidos clínicamente.

#### Datos

## *Datos en animales*

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejas, se administraron a hembras preñadas dosis orales de ribociclib de hasta 1000 mg/kg/d y 60 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis.

En las ratas, la dosis de 300 mg/kg/d provocó un menor aumento de peso corporal en las madres y una reducción del peso de los fetos que se acompañó de alteraciones esqueléticas relacionadas con este menor peso fetal. Con las dosis de 50 o 300 mg/kg/d no se apreciaron efectos importantes en la viabilidad embrionario ni en la morfología fetal.

En las conejas, las dosis  $\geq 30$  mg/kg/d tuvieron efectos adversos en el desarrollo embrionario, como una mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y menoscabo del crecimiento fetal (disminución del peso fetal). Entre dichas anomalías figuraban lóbulos pulmonares reducidos o pequeños, presencia de un vaso sanguíneo supernumerario en la aorta descendente, presencia de un vaso sanguíneo supernumerario en el cayado aórtico, ojos pequeños, hernia diafragmática, lóbulo pulmonar accesorio ausente o lóbulos pulmonares (parcialmente) fusionados, lóbulo pulmonar accesorio reducido o pequeño, costillas decimoterceras supernumerarias o rudimentarias, hioides deforme, astas del hioides curvadas e hipofalangia en el pulgar. No hubo indicios de una mayor incidencia de mortalidad embrionario. Con la dosis de 30 mg/kg/d no se observó toxicidad materna.

Con la dosis de 300 mg/kg/d en las ratas y de 30 mg/kg/d en las conejas se obtuvo una exposición sistémica materna (AUC) 0,6 y 1,5 veces mayor, respectivamente, que la exposición observada en las pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 600 mg/d.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de los riesgos

Se desconoce si el ribociclib está presente en la leche materna humana. No existen datos acerca de los efectos del ribociclib sobre el lactante o la producción de leche. El ribociclib y sus metabolitos pasan fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves a KISQALI en los lactantes, se debe advertir a las mujeres en período de lactancia que no amamenten mientras estén en tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de haber recibido la última dosis.

### Datos

En ratas lactantes a las que se administró una sola dosis de 50 mg/kg, la exposición al ribociclib fue 3,56 veces mayor en la leche que en el plasma materno.

## **8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear**

Los estudios en animales y el mecanismo de acción indican que KISQALI puede ser perjudicial para el feto cuando se administra durante el embarazo (*véase Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

### Prueba del embarazo

En las mujeres con capacidad de procrear debe comprobarse si están o no embarazadas antes de comenzar el tratamiento con KISQALI.

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

Se indicará a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (es decir, cuyas tasas de embarazo sean inferiores al 1%) durante el tratamiento con KISQALI y hasta por lo menos 3 semanas después de la última dosis.

### Esterilidad

#### *Varones*

Los estudios en animales indican que KISQALI puede menoscabar la fertilidad en los varones con capacidad de procrear (*véase Toxicología preclínica [13.1]*).

## **8.4 Población pediátrica**

No se han confirmado ni la seguridad ni la eficacia de KISQALI en pacientes pediátricos.

## **8.5 Población geriátrica**

De los 2549 pacientes adultos con cáncer de mama temprano que recibieron KISQALI en el estudio NATALEE, 407 (16%) eran mayores de 65 años y 123 (2,4%) mayores de 75 años. No se han observado diferencias en la seguridad o la eficacia de

KISQALI entre pacientes adultos de más edad y más jóvenes con cáncer de mama temprano.

De las 334 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tratadas con KISQALI en MONALEESA-2, 150 (45%) eran mayores de 65 años y 35 (11%) mayores de 75 años. De las 484 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tratadas con KISQALI en MONALEESA-3, 226 (47%) eran mayores de 65 años y 65 (14%) mayores de 75 años. De las 248 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tratadas con KISQALI en MONALEESA-7, ninguna era mayor de 65 años. No se han observado diferencias en la seguridad o la eficacia de KISQALI entre pacientes adultos de más edad y más jóvenes con cáncer de mama avanzado o metastásico.

## 8.6 Disfunción hepática

En pacientes con cáncer de mama que presenten disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) no es necesario ajustar la dosis (véase *Farmacología clínica* [12.3]). En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que presenten disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh), se recomienda una dosis inicial reducida de 400 mg (véase *Posología y administración* [2.2]).

## 8.7 Disfunción renal

En pacientes con cáncer de mama que presenten disfunción renal leve o moderada (entre 30 ml/min y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ≤ filtración glomerular estimada [FGe]) no es necesario ajustar la dosis. Cuando la disfunción renal es severa, se recomienda una dosis inicial reducida de 200 mg (véanse *Posología y administración* [2.2] y *Farmacología clínica* [12.3]).

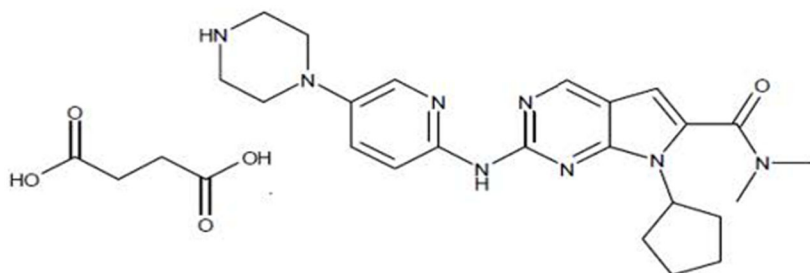
# 11 DESCRIPCIÓN

KISQALI (ribociclib) es un inhibidor de cinasas.

El nombre químico del succinato de ribociclib es: Ácido butanodioico—7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-{{5-(piperazin-1-il)piridin-2-il}amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida (1/1).

El succinato de ribociclib es un polvo cristalino de color amarillo claro a pardo amarillento. La fórmula molecular del succinato de ribociclib es C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> y su peso molecular es 552,64 g/mol (*base libre*: 434,55 g/mol).

A continuación figura la estructura química del ribociclib:



Los comprimidos recubiertos de KISQALI se administran por vía oral y contienen 200 mg de base libre de ribociclib (equivalentes a 254,40 mg de succinato de ribociclib). Los comprimidos también contienen dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. El recubrimiento contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, lecitina (soja), poli(alcohol vinílico) (parcialmente hidrolizado), talco, dióxido de titanio y goma xantana como componentes inactivos.

# 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

## 12.1 Mecanismo de acción

El ribociclib es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6. Estas cinasas se activan al unirse a las ciclinas D y están después de las cascada de transducción de señales que conducen a la progresión del ciclo celular y a la proliferación celular. Los complejos ciclina D-CDK4/6 regulan la progresión del ciclo celular por medio de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb).

*In vitro*, el ribociclib redujo la fosforilación de la pRb, lo que detuvo el ciclo celular en la fase G1 y redujo la proliferación en modelos derivados del cáncer de mama. *In vivo*, la monoterapia con ribociclib en un modelo de xenoinjerto de células tumorales humanas en ratas redujo los volúmenes tumorales, lo cual se correlacionó con la inhibición de la fosforilación de la pRb. En estudios en los que se usaron modelos de xenoinjerto de tumores mamarios con positividad para receptores de estrógeno (RE+) derivados de pacientes, la combinación de ribociclib con un antiestrógeno (como el letrozol) dio lugar a una inhibición del crecimiento tumoral mayor que las respectivas monoterapias. Además, la combinación de ribociclib y

fulvestrant provocó la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama RE+.

## 12.2 Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta y la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y la eficacia de KISQALI no se han caracterizado por completo en los pacientes.

### Electrofisiología cardíaca

Según un análisis de la relación entre la concentración y el intervalo QT basado en los datos de pacientes con cáncer de mama tratados con KISQALI en dosis de entre 50 y 1200 mg (de 0,083 a 2 veces la dosis alta recomendada autorizada), el ribociclib causa aumentos del intervalo QTcF dependientes de la concentración (véase *Advertencias y precauciones* [5.3, 5.4]).

En pacientes con cáncer de mama temprano, la variación media estimada del intervalo QTcF con respecto al inicio con la dosis de 400 mg de KISQALI en combinación con un inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA) fue de 10,0 ms (IC del 90%: 8,0; 11,9) en la  $C_{\text{máx}}$  media en el estado de equilibrio (véase *Advertencias y precauciones* [5.3, 5.4]).

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, la variación media estimada del intervalo QTcF con respecto al inicio con la dosis de 600 mg de KISQALI en combinación con inhibidores de la aromatasas o fulvestrant fue de 22,0 ms (IC del 90%: 20,6; 23,4) y 23,7 ms (IC del 90%: 22,3; 25,1), respectivamente, y fue de 34,7 ms (IC del 90%: 31,6; 37,8) en combinación con tamoxifeno en la  $C_{\text{máx}}$  media en el estado de equilibrio (véase *Advertencias y precauciones* [5.3, 5.4]).

## 12.3 Farmacocinética

La exposición al ribociclib ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) aumenta de forma supraproporcional a la dosis en la gama posológica de 50 a 1200 mg (de 0,083 a 2 veces la dosis alta recomendada aprobada) tras administraciones únicas o repetidas de KISQALI. Con la administración repetida de 600 mg una vez al día, el estado de equilibrio por lo general se alcanzó al cabo de 8 días y el ribociclib se acumuló con un índice de acumulación medio de 2,5 (intervalo: 0,97 a 6,4), y la media (coeficiente de variación [CV%]) de la  $C_{\text{máx}}$  del ribociclib en el estado de equilibrio fue de 1820 (62%) ng/ml y el AUC fue de 23 800 (66%) ng·h/ml.

### Absorción

El  $T_{\text{máx}}$  tras la administración de KISQALI se situó entre 1 y 4 horas. La biodisponibilidad absoluta media del ribociclib después de una dosis oral única de 600 mg fue del 65,8%.

*Efecto de los alimentos:* La administración oral de una sola dosis de 600 mg de KISQALI en comprimidos con una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente de 800 a 1000 calorías, en la que ~50% de las calorías proceden de grasas, ~35% proceden de hidratos de carbono y ~15% proceden de las proteínas) no tuvo diferencias de trascendencia clínica en la  $C_{\text{máx}}$  o el AUC<sub>inf</sub> del ribociclib con respecto a la administración en ayunas.

### Distribución

La unión del ribociclib a proteínas *in vitro* fue de alrededor del 70% e independiente de la concentración (en el intervalo comprendido entre 10 y 10 000 ng/ml). El cociente sangre/plasma medio *in vivo* fue de 1,04. El volumen aparente de distribución en el estado de equilibrio (V<sub>eq</sub>/F) fue de 1090 l.

### Metabolismo

El ribociclib se metaboliza de forma extensa en el hígado, principalmente a través del citocromo CYP3A4 en el ser humano. Tras la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib radiomarcado a seres humanos, las vías metabólicas principales de este comprendieron la oxidación (desalquilación, C o N-oxigenación, oxidación [-2H]) y combinaciones de ella. El ribociclib es la entidad farmacológica circulante más importante en el plasma (44%). Los metabolitos circulantes principales fueron el M13 (CCI284, obtenido por N-hidroxilación), el M4 (LEQ803, obtenido por N-desmetilación) y el M1 (glucurónido secundario); cada uno representa aproximadamente el 9%, 9% y 8% de la radioactividad total, y el 22%, 20% y 18% de la exposición al ribociclib, respectivamente. La actividad clínica del ribociclib se debió esencialmente al fármaco original; la contribución de los metabolitos circulantes fue desdeñable.

El ribociclib se metabolizó extensamente: el fármaco inalterado representó el 17% y el 12% en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito LEQ803 representó alrededor del 14% y 4% de la dosis administrada presente en las heces y la orina, respectivamente.

### Eliminación

La media de la vida media plasmática efectiva (CV%) fue de 32,0 horas (63%) y la depuración oral aparente (Cl/F) media fue de 25,5 l/h (66%) en el estado de equilibrio tras la administración de 600 mg de KISQALI en pacientes con cáncer avanzado. La Cl/F media en el estado de equilibrio fue de 38,4 l/h tras la administración de la dosis de 400 mg de KISQALI

en pacientes con cáncer de mama temprano.

La media de la vida media de eliminación terminal aparente del ribociclib en el plasma estuvo comprendida entre 29,7 y 54,7 h, y la Cl/F media del ribociclib, entre 39,9 y 77,5 l/h con la dosis de 600 mg en personas adultas sanas de diversos estudios.

Tras una sola dosis oral de ribociclib radiomarcado en personas adultas sanas, el 92% de la dosis radioactiva total administrada se recuperó en 22 días; el 69% en las heces y el 23% en la orina.

### Poblaciones específicas

#### *Pacientes con disfunción hepática*

En comparación con los pacientes adultos con función hepática normal, la disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) no tuvo ningún efecto en la exposición al ribociclib; mientras que en los pacientes adultos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), el cociente medio fue de 1,44 para la  $C_{\text{máx}}$  y de 1,28 para el  $AUC_{\text{inf}}$ ; y en los pacientes adultos con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh), el cociente medio fue de 1,32 para la  $C_{\text{máx}}$  y de 1,29 para el  $AUC_{\text{inf}}$ .

#### *Pacientes con disfunción renal*

Entre los pacientes adultos con disfunción renal severa e insuficiencia renal terminal, el  $AUC_{\text{inf}}$  del ribociclib se multiplicó por 2,4 y 3,8, y la  $C_{\text{máx}}$  se multiplicó por 2,1 y 2,7 en comparación con la exposición observada en pacientes adultos con función renal normal.

La disfunción renal leve o moderada no afectó a la exposición al ribociclib. En un análisis por subgrupos de los datos procedentes de los estudios llevados a cabo en pacientes con cáncer avanzado o cáncer de mama temprano que presentaban disfunción renal leve o moderada y habían recibido una dosis oral de KISQALI, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  fueron similares a los de los pacientes con función renal normal, lo que indica que la disfunción renal leve o moderada carece de efectos de trascendencia clínica sobre la exposición al ribociclib.

#### *Efecto de la edad, el peso, el sexo biológico y la raza*

No se identificaron efectos de importancia clínica de la edad, el peso corporal, el sexo biológico o la raza en la exposición sistémica al ribociclib.

### Estudios de interacción farmacológica

#### Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

#### *Fármacos que afectan a la concentración plasmática de ribociclib*

**Inhibidores de la subfamilia de isoenzimas CYP3A:** Tras una sola dosis de 400 mg de KISQALI con ritonavir (un inhibidor potente de las isoenzimas CYP3A), el ritonavir (100 mg dos veces al día durante 14 días) multiplicó la  $C_{\text{máx}}$  y el  $AUC_{\text{inf}}$  del ribociclib por 1,7 y 3,2, respectivamente, en comparación con el ribociclib en monoterapia. La  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de LEQ803 (un importante metabolito del ribociclib, que representa menos del 10% de la exposición al compuesto original) disminuyeron en un 96% y un 98%, respectivamente. Se prevé que un inhibidor moderado del citocromo CYP3A4 (la eritromicina) multiplique la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC en el estado de equilibrio del ribociclib por 1,1 y 1,2, respectivamente, después de una dosis de 400 mg de KISQALI una vez al día, y por 1,1 y 1,1, respectivamente, después de una dosis de 600 mg de KISQALI una vez al día.

**Inductores de la subfamilia de isoenzimas CYP3A:** Tras una sola dosis de 600 mg de KISQALI con rifampicina (un inductor potente del citocromo CYP3A4) en una dosis de 600 mg al día durante 14 días, la  $C_{\text{máx}}$  del ribociclib disminuyó un 81% y el  $AUC_{\text{inf}}$  un 89%, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  de LEQ803 se multiplicó por 1,7 y el  $AUC_{\text{inf}}$  disminuyó en un 27% en comparación con el ribociclib solo. Se prevé que un inductor moderado de las isoenzimas CYP3A (el efavirenz) disminuya la  $C_{\text{máx}}$  en el estado de equilibrio del ribociclib en un 55% y el AUC en un 74%, después de una dosis de 400 mg de KISQALI una vez al día, y en un 52% y un 71%, respectivamente, después de una dosis de 600 mg de KISQALI una vez al día.

#### *Fármacos afectados por KISQALI*

**Sustratos de los citocromos CYP3A4 y CYP1A2:** En un estudio de interacción múltiple con el midazolam (sustrato sensible del citocromo CYP3A4), la administración de dosis múltiples de ribociclib (400 mg una vez al día durante 8 días) multiplicó la  $C_{\text{máx}}$  del midazolam por 2,1 y el  $AUC_{\text{inf}}$  por 3,8 en comparación con el midazolam solo. Se estima que la administración de 600 mg de KISQALI una vez al día multiplicaría la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC del midazolam por 2,4 y 5,2, respectivamente. Los efectos de dosis múltiples de 400 mg de ribociclib sobre la cafeína (sustrato sensible del citocromo CYP1A2) fueron mínimos: la  $C_{\text{máx}}$  disminuyó en un 10% y el  $AUC_{\text{inf}}$  aumentó en un 20%. Se estima que con la dosis de 600 mg de KISQALI una vez al día solo se producirían unos efectos inhibidores mínimos sobre los sustratos del citocromo CYP1A2.

**Fármacos que elevan el pH gástrico:** No se espera que la coadministración de ribociclib con fármacos que elevan el pH

gástrico altere la absorción del ribociclib.

**Letrozol:** Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que no existe una interacción farmacológica entre el ribociclib y el letrozol tras coadministrar ambos fármacos.

**Anastrozol:** Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que no existe una interacción farmacológica de importancia clínica entre el ribociclib y el anastrozol tras coadministrar ambos fármacos.

**Exemestano:** Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que no existe una interacción farmacológica de importancia clínica entre el ribociclib y el exemestano tras coadministrar ambos fármacos.

**Fulvestrant:** Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que el fulvestrant no tiene un efecto de importancia clínica sobre la exposición al ribociclib tras coadministrar ambos fármacos.

**Tamoxifeno:** KISQALI no está indicado para coadministrarse con tamoxifeno. Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC del tamoxifeno aumentaron aproximadamente al doble tras la coadministración de una dosis de 600 mg de KISQALI.

#### *Estudios in vitro*

**Efecto del ribociclib sobre las enzimas del CYP:** *In vitro*, el ribociclib fue un inhibidor reversible de los citocromos CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4/5, y un inhibidor cronodependiente de CYP3A4/5, en concentraciones de interés clínico. Las evaluaciones *in vitro* indicaron que, en concentraciones de interés clínico, el ribociclib no tiene capacidad para inhibir la actividad de CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. A esas concentraciones, tampoco tiene capacidad para la inhibición cronodependiente de CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6, ni para la inducción de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4.

**Efecto del ribociclib sobre los transportadores:** Las evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, el ribociclib tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos gpP, OATP1B1/B3, OCT1 y MATEK2. A esas concentraciones, el ribociclib puede inhibir la BCRP, el OCT2, la MATE1 y la BSEP humana.

**Efecto de los transportadores sobre el ribociclib:** Según los datos *in vitro*, es poco probable que el transporte mediado por la gpP y la BCRP afecte el grado de absorción oral del ribociclib cuando este se administra en dosis terapéuticas. El ribociclib no es un sustrato de los transportadores hepáticos de entrada OATP1B1/1B3 y OCT1 *in vitro*.

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagenia y alteración de la fertilidad**

En un estudio de carcinogénesis de 2 años de duración en el que se administró ribociclib a diario por vía oral en ciclos de 3 semanas con tratamiento y 1 semana de descanso, el ribociclib no fue carcinógeno en dosis de hasta 50 mg/kg en ratas macho y de 600 mg/kg en ratas hembra. La exposición sistémica en ratas macho y hembra fue 1,3 y 1,8 veces superior a la exposición humana, respectivamente, con la dosis máxima recomendada de 600 mg/d basada en el AUC.

El ribociclib no fue mutágeno en la prueba *in vitro* de retromutaciones bacterianas (Ames) ni clastógeno en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos o el ensayo *in vivo* de los micronúcleos de médula ósea de rata.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario inicial, las ratas hembra recibieron dosis orales de ribociclib durante 14 días antes del apareamiento y hasta el final de la primera semana de gestación. La administración de ribociclib en dosis de hasta 300 mg/kg/d (que en términos del AUC suponen una exposición aproximadamente 0,6 veces a la que se obtiene en pacientes con la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/d) no afectó a la función reproductora, la fecundidad, ni el desarrollo embrionario inicial.

No se ha realizado ningún estudio de fertilidad en ratas macho con el ribociclib. En estudios de toxicidad tras dosis repetidas en los que se administró ribociclib a diario por vía oral en ciclos de 3 semanas con tratamiento y 1 semana de descanso durante un máximo de 26 semanas en ratas y un máximo de 39 semanas en perros, se observaron cambios atróficos en los testículos. Las anomalías consistieron en degeneración del epitelio de los túbulos seminíferos de los testículos e hipospermia y presencia de residuos celulares en la luz de los epidídimos de las ratas y los perros, y en vacuolación del epitelio epididimario en las ratas. Se observaron con dosis  $\geq 75$  mg/kg en las ratas y  $\geq 1$  mg/kg en los perros, las cuales dieron lugar a exposiciones sistémicas 1,4 y 0,03 veces superiores a la exposición humana, respectivamente, con la dosis máxima recomendada de 600 mg/d basada en el AUC. Estos efectos son atribuibles a un efecto antiproliferativo directo sobre las células germinativas testiculares que acarrea la atrofia de los túbulos seminíferos y mostraron tendencia a revertir en las ratas y los perros tras 4 semanas sin tratamiento.

### **13.2 Toxicología y farmacología en animales**

En los estudios de toxicidad cardíaca realizados en perros *in vivo* se observó una prolongación del intervalo QTc relacionada

con la dosis y la concentración con exposiciones similares a las observadas en los pacientes tratados con la dosis recomendada de 600 mg. Asimismo, cabe la posibilidad de que se induzcan extrasístoles ventriculares (ESV) a exposiciones elevadas (unas 5 veces superiores a la  $C_{\text{máx}}$  clínica prevista).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Cáncer de mama temprano

NATALEE: KISQALI en combinación con un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (INEA) con o sin goserelina

*Personas adultas con cáncer de mama temprano RH+ y HER2– en estadio II y estadio III con alto riesgo de recidiva*

NATALEE (NCT03701334) fue un estudio aleatorizado (1:1), sin enmascaramiento y multicéntrico en personas adultas (N = 5101) con cáncer de mama temprano RH+ y HER2– definido de la siguiente manera:

- Grupo de estadio anatómico IIB-III, o
- Grupo de estadio anatómico IIA:
  - Con afectación ganglionar o bien
  - Sin afectación ganglionar, con:
    - Grado histológico 3, o
    - Grado histológico 2, con cualquiera de los siguientes criterios:
      - $Ki67 \geq 20\%$
      - Riesgo alto según el análisis de la firma génica

Aplicando los criterios TNM, en el estudio NATALEE se incluyó a pacientes con cualquier afectación ganglionar (salvo la microscópica) o, si no había afectación ganglionar, pacientes con un tumor de tamaño superior a 5 cm o bien con un tumor de entre 2 y 5 cm y de grado 2 (y alto riesgo genómico o  $Ki67 \geq 20\%$ ) o de grado 3.

Se asignó aleatoriamente a los participantes una dosis de 400 mg de KISQALI más un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (INEA, letrozol o anastrozol) o bien un INEA solo, y goserelina según se indique. La aleatorización se estratificó en función del estadio anatómico, el tratamiento previo (quimioterapia neoadyuvante [prequirúrgica] frente a quimioterapia adyuvante [posquirúrgica]), estado respecto a la menopausia (mujeres premenopáusicas y varones frente a mujeres posmenopáusicas) y región (Norteamérica/Europa Occidental/Oceanía frente al resto del mundo).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEI), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de alguno de los eventos siguientes: recidiva local invasiva en la mama, recidiva regional invasiva, recidiva a distancia, muerte (por cualquier causa), cáncer de mama invasivo contralateral o segunda neoplasia primaria invasiva no mamaria (excluidos los carcinomas basocelulares y de células escamosas de la piel). La supervivencia global (SG) fue un criterio de valoración adicional.

KISQALI se administró por vía oral en dosis de 400 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, en combinación con letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg por vía oral una vez al día durante 28 días; la goserelina se administró en una dosis de 3,6 mg el día 1 de cada ciclo de 28 días. KISQALI se administró durante un máximo de 36 meses en ausencia de recidiva o toxicidad inaceptable. El INEA se administró durante al menos 5 años.

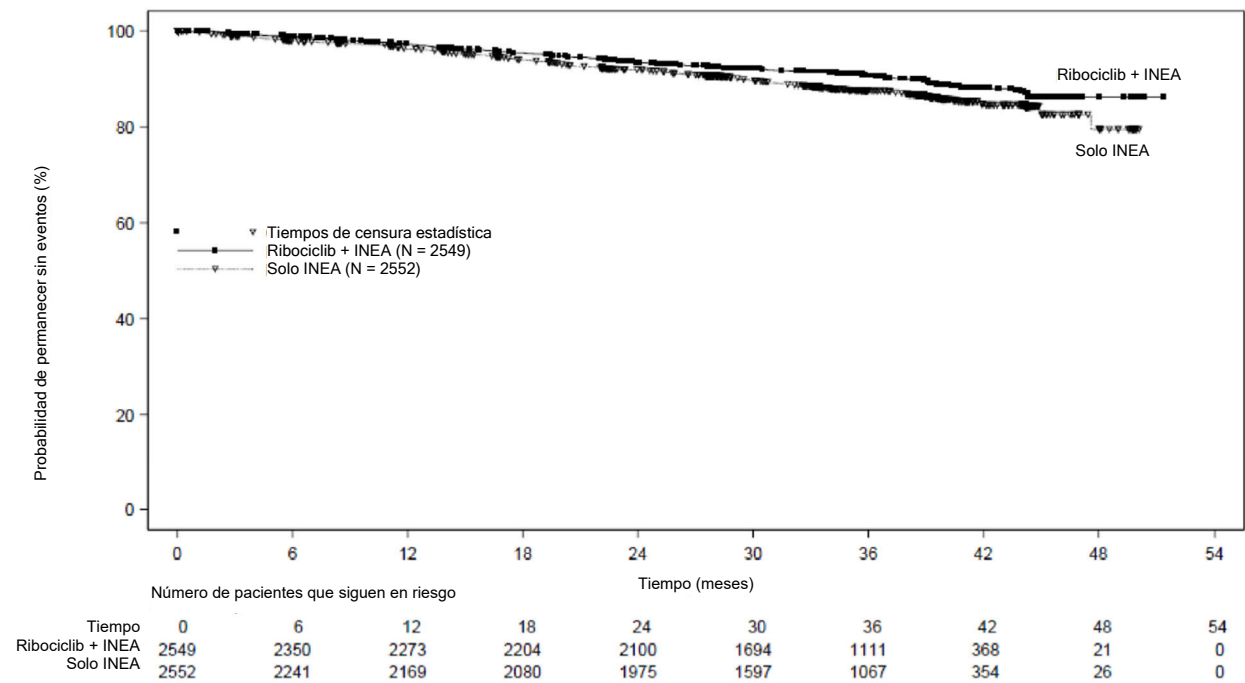
La mediana de edad fue de 52 años (intervalo: 24 a 90); >99% mujeres (n = 19 varones); 73% blancos, 13% asiáticos, 1,7% negros o afroamericanos, <0,1% nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, <0,1% indios americanos o nativos de Alaska; 8,5% hispanos o latinos; 99% ECOG 0-1; 88% con afectación ganglionar; 88% habían recibido quimioterapia (neo)adyuvante previa.

En un análisis intermedio se observó una mejora estadísticamente significativa de la SSEI en la población por intención de tratar (ITT). En la tabla 18 y la figura 1 se resumen los resultados de eficacia en el momento del análisis final de la SSEI. En el momento del análisis final de la SSEI, la SG no era definitiva y un total de 172 (3,5%) pacientes habían fallecido en ambos grupos del estudio.

**Tabla 18: Resultados de eficacia: NATALEE (evaluación del investigador, población por intención de tratar)**

|                                                                                                                                                                                     | KISQALI + INEA +/- goserelina | INEA +/- goserelina |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEI) <sup>a</sup>                                                                                                                           | N = 2549                      | N = 2552            |
| Eventos (n, %)                                                                                                                                                                      | 226 (8,9%)                    | 283 (11,1)          |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)                                                                                                                                       | 0,749 (0,628; 0,892)          |                     |
| SSEI a los 36 meses (%; IC del 95%)                                                                                                                                                 | 90,7 (89,3; 91,8)             | 87,6 (86,1; 88,9)   |
| Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; SSEI, supervivencia sin enfermedad invasiva.                                                                                             |                               |                     |
| <sup>a</sup> La SSEI fue estadísticamente significativa en un análisis intermedio basado en un valor de p de 0,0014 según la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral. |                               |                     |

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la SSEI: NATALEE (evaluación del investigador, población por intención de tratar)**



## 14.2 Cáncer de mama avanzado o metastásico

### MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol

*Tratamiento endocrino inicial de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2–*

El estudio MONALEESA-2 (NCT01958021) fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado (1:1), con doble enmascaramiento y comparativo con placebo para evaluar el uso de KISQALI en combinación con letrozol frente al uso de un placebo junto con letrozol en mujeres posmenopáusicas (N = 668) con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2– que no habían recibido tratamiento previo contra el cáncer avanzado.

Se asignó aleatoriamente a las participantes un tratamiento con KISQALI + letrozol o bien con placebo + letrozol y se las estratificó con arreglo a la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares. El letrozol se administró en dosis diarias de 2,5 mg, por vía oral, durante 28 días, en combinación con 600 mg de KISQALI o placebo por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, hasta la progresión del cáncer o la aparición de signos de toxicidad inaceptables. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador aplicando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1.

La mediana de edad era de 62 años (intervalo: de 23 a 91) y el 45% de las pacientes eran mayores de 65 años. La mayoría eran de raza blanca (82%), y todas tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala ECOG. El 47% de las pacientes habían recibido quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y el 51% habían recibido tratamiento antihormonal neoadyuvante o adyuvante. El 34% tenían metástasis *de novo*, el 21% presentaban solo metástasis óseas y el 59%, metástasis viscerales.

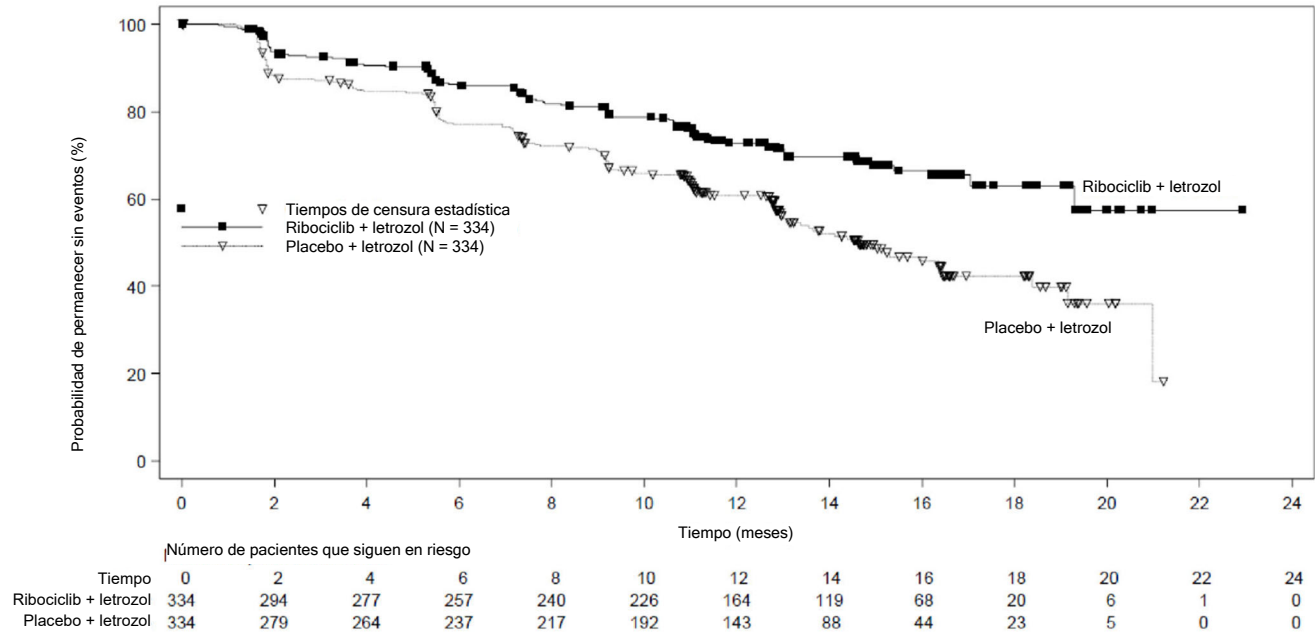
En la tabla 19, la figura 2 y la figura 3 se resumen los resultados de eficacia. El análisis de la SSP basado en una evaluación radiológica centralizada independiente y sin conocimiento del tratamiento asignado concordó con la evaluación realizada por el investigador. Se observaron resultados concordantes en los subgrupos de pacientes que habían recibido quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes o neoadyuvantes previas, que presentaban metástasis hepáticas o pulmonares y que solo presentaban metástasis en los huesos.

**Tabla 19: Resultados de eficacia: MONALEESA-2 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)**

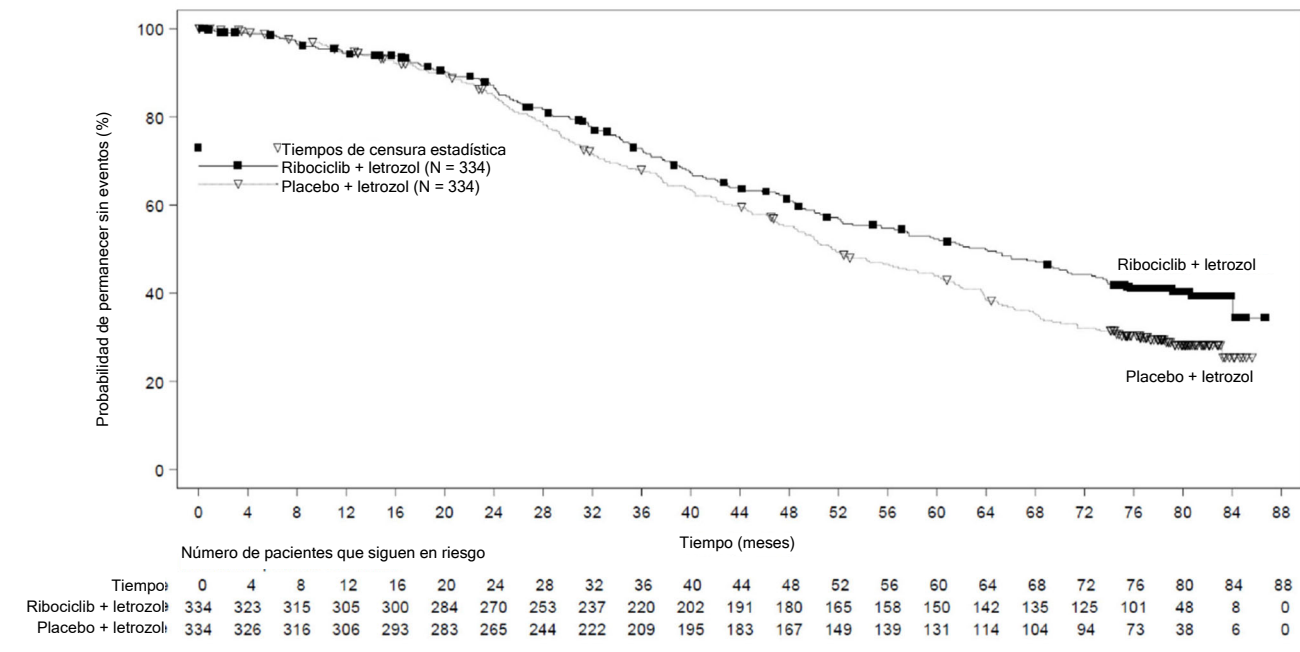
|                                                                       | KISQALI + letrozol   | Placebo + letrozol |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Supervivencia sin progresión</b>                                   | <b>N = 334</b>       | <b>N = 334</b>     |
| Eventos (n, %)                                                        | 93 (27,8)            | 150 (44,9)         |
| Mediana (meses, IC del 95%)                                           | NA (19,3; NA)        | 14,7 (13,0; 16,5)  |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)                         | 0,556 (0,429; 0,720) |                    |
| Valor de p                                                            | <0,0001 <sup>a</sup> |                    |
| <b>Supervivencia global</b>                                           | <b>N = 334</b>       | <b>N = 334</b>     |
| Eventos (n, %)                                                        | 181 (54,2)           | 219 (65,6)         |
| Mediana (meses, IC del 95%)                                           | 63,9 (52,4; 71,0)    | 51,4 (47,2; 59,7)  |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)                         | 0,765 (0,628; 0,932) |                    |
| Valor de p                                                            | 0,004 <sup>a</sup>   |                    |
| <b>Tasa de respuesta global para pacientes con enfermedad medible</b> | <b>N = 256</b>       | <b>N = 245</b>     |
| Tasa de respuesta global (IC del 95%)                                 | 52,7 (46,6; 58,9)    | 37,1 (31,1; 43,2)  |

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; NA, no se alcanzó.  
<sup>a</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico unilateral.

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión: MONALEESA-2 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)**



**Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global: MONALEESA-2 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)**



#### MONALEESA-7: KISQALI en combinación con un inhibidor no esteroideo de la aromatasa con o sin goserelina

*Tratamiento endocrino inicial de mujeres pre- o perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2–*

El estudio MONALEESA-7 (NCT02278120) fue un ensayo aleatorizado (1:1), con doble enmascaramiento y comparativo con placebo para evaluar el uso de KISQALI en combinación con un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (INEA) o tamoxifeno y goserelina y el de un placebo en combinación con un INEA o tamoxifeno y goserelina en mujeres pre- o perimenopáusicas (N = 672) con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2– que no habían recibido tratamiento endocrino previo contra el cáncer avanzado.

Se asignó aleatoriamente a las participantes tratamiento con KISQALI + un INEA o tamoxifeno + goserelina o con placebo + un INEA o tamoxifeno + goserelina y se las estratificó en función de la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas, de los antecedentes de quimioterapia para el cáncer avanzado y de los cofármacos hormonoterápicos de la combinación (tamoxifeno y goserelina frente a un INEA y goserelina). El INEA (2,5 mg de letrozol o 1 mg de anastrozol) y el tamoxifeno (20 mg) se administraron ininterrumpidamente por vía oral una vez al día y la goserelina se administró mediante inyección subcutánea el día 1 de cada ciclo de 28 días junto con KISQALI (600 mg) o placebo administrado por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, hasta la progresión del cáncer o la aparición de signos de toxicidad inaceptables. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador aplicando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1.

La mediana de edad era de 44 años (intervalo: 25 a 58). Las pacientes eran principalmente de raza blanca (58%), asiática (29%) o negra (3%). Casi todas las pacientes (99%) presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala ECOG. De las 672 pacientes, el 33% habían recibido quimioterapia adyuvante y el 18% habían recibido quimioterapia neoadyuvante; el 40% habían recibido tratamiento endocrino adyuvante y el 0,7% habían recibido tratamiento endocrino neoadyuvante antes del comienzo del estudio. El 40% tenían metástasis *de novo*, el 24% presentaban solo metástasis óseas y el 57% tenían metástasis viscerales. Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran similares entre los grupos del estudio y los cofármacos hormonoterápicos de la combinación.

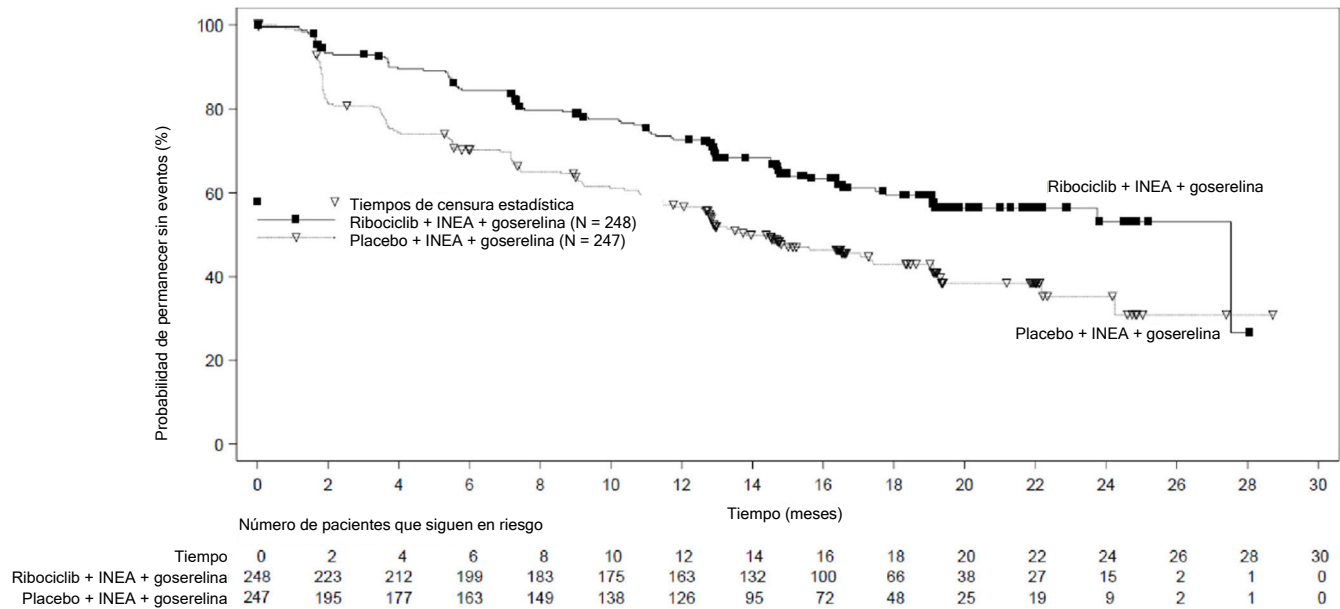
En la tabla 20, la figura 4 y la figura 5 se resumen los resultados de eficacia de un análisis preespecificado por subgrupos de 495 pacientes tratadas con KISQALI o placebo en combinación con un INEA y goserelina. Se obtuvieron resultados concordantes en los subgrupos basados en los factores de estratificación de localización de la enfermedad y de antecedentes de quimioterapia para el cáncer avanzado.

**Tabla 20: Resultados de eficacia: MONALEESA-7 (INEA, evaluación del investigador)**

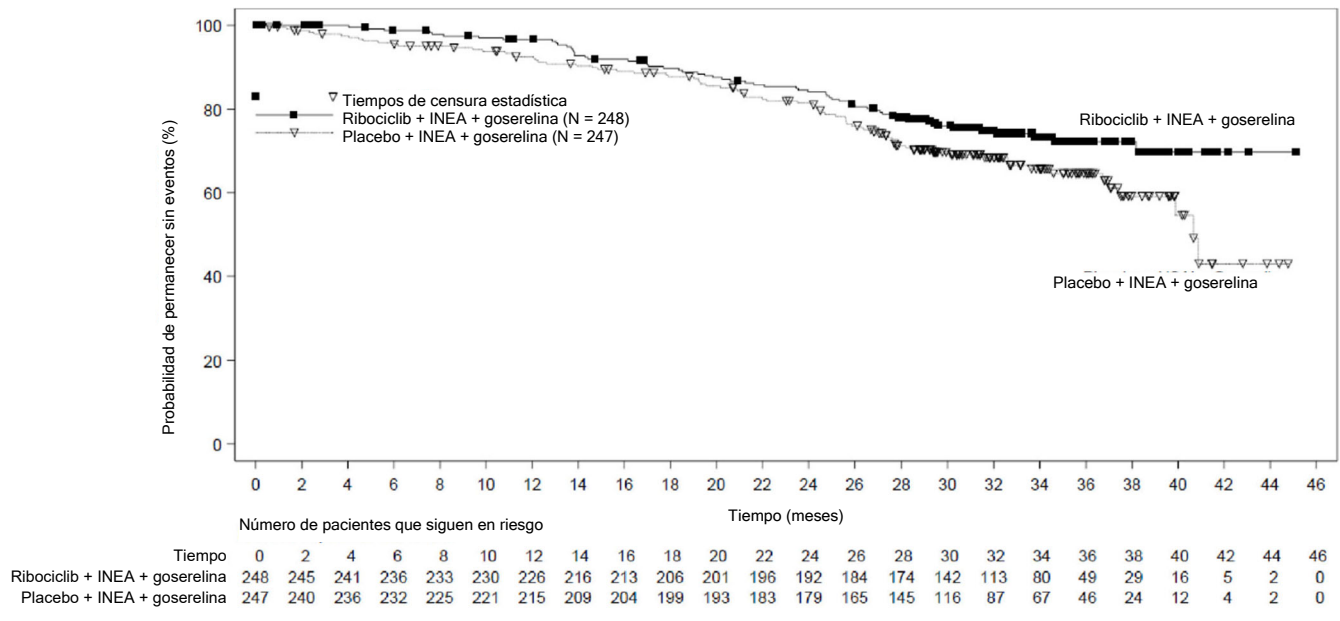
|                                                                                     | KISQALI + INEA + goserelina | Placebo + INEA + goserelina |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Supervivencia sin progresión<sup>1</sup></b>                                     | <b>N = 248</b>              | <b>N = 247</b>              |
| Eventos (n, %)                                                                      | 92 (37,1)                   | 132 (53,4)                  |
| Mediana (meses, IC del 95%)                                                         | 27,5 (19,1; NA)             | 13,8 (12,6; 17,4)           |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)                                       | 0,569 (0,436; 0,743)        |                             |
| <b>Supervivencia global</b>                                                         | <b>N = 248</b>              | <b>N = 247</b>              |
| Eventos (n, %)                                                                      | 61 (24,6)                   | 80 (32,4)                   |
| Mediana (meses, IC del 95%)                                                         | NA (NA; NA)                 | 40,7 (37,4; NA)             |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)                                       | 0,699 (0,501; 0,976)        |                             |
| <b>Tasa de respuesta global para pacientes con enfermedad medible*,<sup>1</sup></b> | <b>N = 192</b>              | <b>N = 199</b>              |
| Tasa de respuesta global (IC del 95%)                                               | 50,5 (43,4; 57,6)           | 36,2 (29,5; 42,9)           |

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; INEA, inhibidores no esteroideos de la aromatasa; NA, no se alcanzó.  
\* Basada en las respuestas confirmadas.  
<sup>1</sup> Evaluación del investigador.

**Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión: MONALEESA-7 (INEA, evaluación del investigador)**



**Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global: MONALEESA-7 (INEA, evaluación del investigador)**



**MONALEESA-3: KISQALI en combinación con fulvestrant**

*Tratamiento endocrino inicial o tras progresión de la enfermedad después de recibir tratamiento endocrino en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2–*

El estudio MONALEESA-3 (NCT06129786) fue un ensayo aleatorizado (2:1), con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en el que se evaluó el uso de ribociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas (N = 726) que presentaban cáncer de mama avanzado RH+ y HER2– sin antecedentes de tratamiento endocrino o que habían recibido como máximo una línea de dicho tratamiento.

Se asignó aleatoriamente a las participantes tratamiento con 600 mg de KISQALI y fulvestrant o bien con placebo y fulvestrant y se las estratificó con arreglo a la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares y los antecedentes de tratamiento endocrino para el cáncer avanzado o metastásico. El fulvestrant se administró en dosis de 500 mg, por vía intramuscular, los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes, en combinación con 600 mg de KISQALI o placebo por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, hasta la progresión del cáncer o la aparición de signos de toxicidad inaceptables. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador aplicando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1.

La mediana de edad era de 63 años (intervalo: 31 a 89). El 47% eran mayores de 65 años, y el 14%, mayores de 75 años. Las pacientes eran principalmente de raza blanca (85%), asiática (9%) y negra (0,7%). Casi todas (99,7%) presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala ECOG. Las pacientes incluidas en este estudio recibieron tratamiento en primera o segunda línea y el 19% tenían enfermedad metastásica *de novo*. El 43% de las pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante y el 13% habían recibido quimioterapia neoadyuvante; el 59% habían recibido tratamiento endocrino adyuvante y el 1% habían recibido tratamiento endocrino neoadyuvante antes del comienzo del estudio. El 21% presentaban solo metástasis óseas y el 61% tenían metástasis viscerales. Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran similares entre los grupos del estudio.

En la tabla 21, la figura 6 y la figura 7 se resumen los resultados de eficacia del estudio MONALEESA-3. Se obtuvieron resultados concordantes en los subgrupos basados en los factores de estratificación de localización de la enfermedad y de antecedentes de tratamiento endocrino para el cáncer avanzado.

Tabla 21: Resultados de eficacia: MONALEESA-3 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

|                                                                                     | KISQALI + fulvestrant | Placebo + fulvestrant |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Supervivencia sin progresión<sup>a,1</sup></b>                                   | <b>N = 484</b>        | <b>N = 242</b>        |
| Eventos (n, %)                                                                      | 210 (43,4%)           | 151 (62,4%)           |
| Mediana (meses, IC del 95%)                                                         | 20,5 (18,5; 23,5)     | 12,8 (10,9; 16,3)     |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)                                       | 0,593 (0,480; 0,732)  |                       |
| Valor de p <sup>a</sup>                                                             | <0,0001               |                       |
| <b>Supervivencia global</b>                                                         | <b>N = 484</b>        | <b>N = 242</b>        |
| Eventos (n, %)                                                                      | 167 (34,5)            | 108 (44,6)            |
| Mediana (meses, IC del 95%)                                                         | NA (42,5; NA)         | 40,0 (37,0; NA)       |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)                                       | 0,724 (0,568; 0,924)  |                       |
| Valor de p <sup>a</sup>                                                             | 0,00455               |                       |
| <b>Tasa de respuesta global para pacientes con enfermedad medible<sup>*,1</sup></b> | <b>N = 379</b>        | <b>N = 181</b>        |
| Tasa de respuesta global (IC del 95%)                                               | 40,9 (35,9; 45,8)     | 28,7 (22,1; 35,3)     |

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; NA, no se alcanzó.  
<sup>a</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico unilateral.  
<sup>\*</sup> Basada en las respuestas confirmadas.  
<sup>1</sup> Evaluación del investigador.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión: MONALEESA-3 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

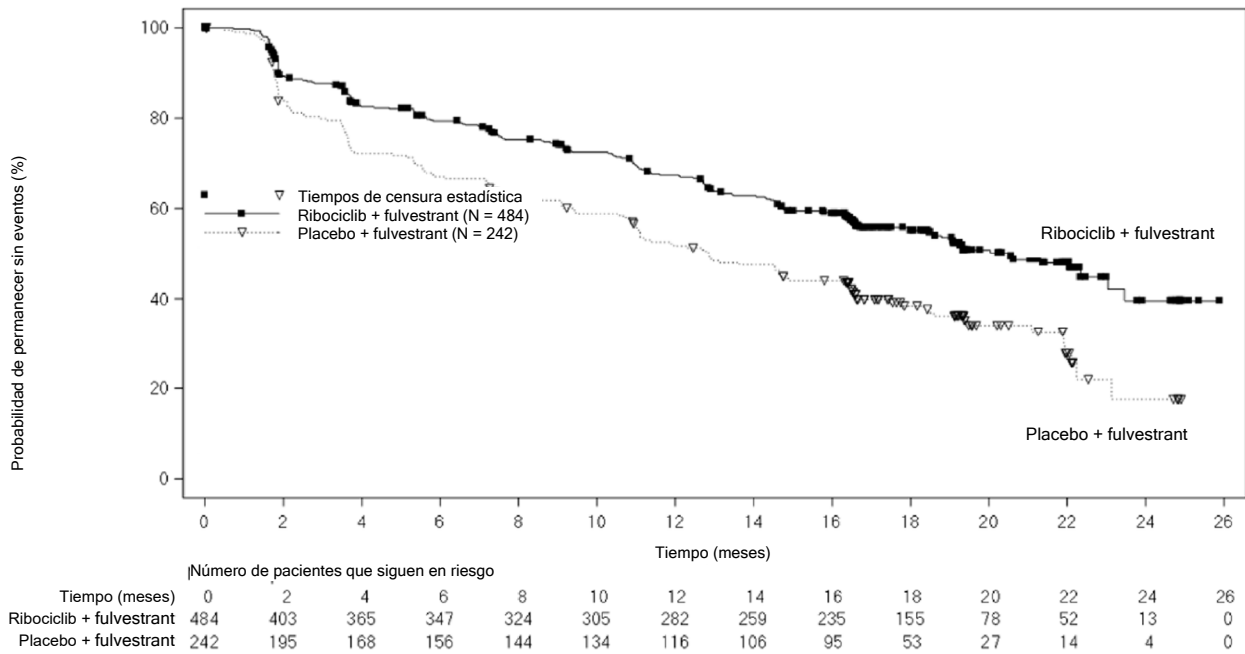
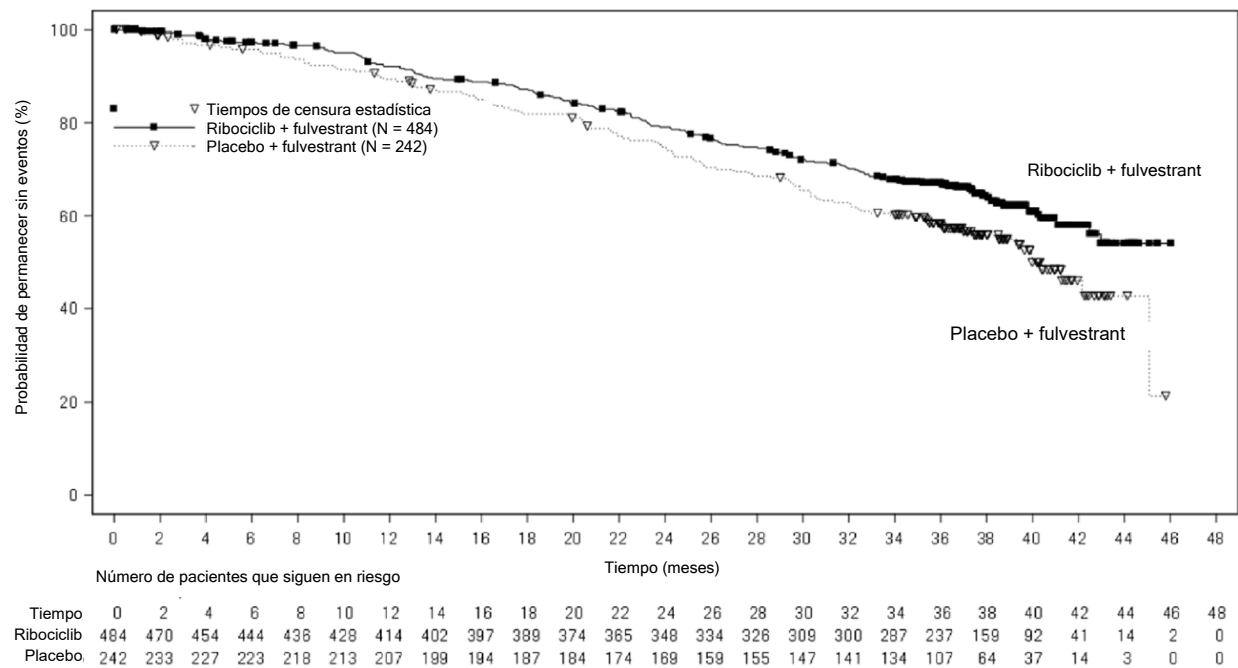


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global: MONALEESA-3 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)



COMPLEEMENT-1: KISQALI en combinación con letrozol con o sin goserelina o leuprolida

Tratamiento endocrino inicial en varones con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2–

El estudio COMPLEEMENT-1 (NCT 02941926) fue un estudio clínico multicéntrico y sin enmascaramiento en el que se evaluó el ribociclib en combinación con letrozol y goserelina o leuprolida para el tratamiento de adultos con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2– que no habían recibido hormonoterapia previa contra el cáncer avanzado.

En el estudio participaron 39 varones que recibieron 600 mg de KISQALI por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días sin tratamiento, 2,5 mg de letrozol por vía oral una vez al día durante 28 días y 3,6 mg de goserelina como implante subcutáneo inyectable o 7,5 mg de leuprolida como inyección intramuscular administrada el día 1 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de signos de toxicidad inaceptables.

La mediana de edad de los pacientes varones incluidos en el estudio era de 62 años (intervalo: 33-80). El 39% eran mayores de 65 años, y el 10%, mayores de 75 años. Eran principalmente de raza blanca (72%), asiática (8%) y negra (3%), y en el 17% este dato no se conocía. Casi todos (97%) presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala ECOG. La mayoría (97%) presentaban, como máximo, 4 localizaciones metastásicas, que eran principalmente óseas y viscerales (69% cada una). En la tabla 22 se resumen los resultados de eficacia en los pacientes varones del estudio COMPLEEMENT-1.

Tabla 22: Resultados de eficacia en pacientes varones<sup>1</sup>: COMPLEEMENT-1 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

|                                                                               | KISQALI + letrozol + goserelina o leuprorelina |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Tasa de respuesta global para pacientes con enfermedad medible <sup>*,2</sup> | N = 32                                         |
| Tasa de respuesta global (IC del 95%)                                         | 46,9 (29,1; 65,3)                              |
| Duración de la respuesta (DR) <sup>3</sup>                                    | N = 15                                         |
| Mediana (meses, IC del 95%)                                                   | NA (21,3; NA)                                  |
| Pacientes con DR ≥12 meses, n (%)                                             | 12 (80,0)                                      |
| Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; NA, no se alcanzó.                 |                                                |
| * Basada en las respuestas confirmadas.                                       |                                                |
| <sup>1</sup> Pacientes con enfermedad medible.                                |                                                |
| <sup>2</sup> Evaluación del investigador.                                     |                                                |
| <sup>3</sup> Proporción de pacientes con respuesta completa o parcial.        |                                                |

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

### KISQALI (ribociclib) comprimidos

Código ATC: L01EF02

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de base libre de ribociclib.

Comprimidos de color violeta grisáceo claro, redondos, curvos y de borde biselado, con «RIC» impreso en relieve hundido en una cara y «NVR» en la otra; disponibles en:

Envase de 3 blísteres (63 comprimidos en total): cada blíster contiene un suministro para 7 días de 21 comprimidos (200 mg por comprimido) (dosis diaria de 600 mg).

Conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F).

Conservar los comprimidos en el blíster original.

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Indique a las pacientes que lean la información sobre el producto para pacientes aprobada por la FDA (Información para el paciente).

### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Indique a los pacientes que deben notificar de inmediato la aparición de síntomas respiratorios nuevos o el empeoramiento de los ya existentes (*véase Advertencias y precauciones [5.1]*).

### Reacciones adversas cutáneas severas

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones adversas cutáneas severas (como dolor o ardor en la piel, erupción cutánea que se disemina rápidamente o lesiones de las mucosas acompañadas de fiebre o síntomas seudogripales). Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si presentan síntomas o signos de reacciones adversas cutáneas severas (*véase Advertencias y precauciones [5.2]*).

### Prolongación del intervalo QT

Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la prolongación del intervalo QT. Indíqueles que deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que los atiende si aparecen signos o síntomas de prolongación del intervalo QT (*véase Advertencias y precauciones [5.3, 5.4]*).

### Toxicidad hepatobiliar

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de la toxicidad hepatobiliar. Indíqueles que deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que los atiende si aparecen signos o síntomas de toxicidad hepatobiliar (*véase Advertencias y precauciones [5.5]*).

### Neutropenia

Informe a los pacientes de la posibilidad de que aparezca una neutropenia e indíqueles que deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que los atiende en caso de que tengan fiebre, sobre todo si esta se acompaña de algún indicio de infección (*véase Advertencias y precauciones [5.6]*).

### Toxicidad embriofetal

- Informe a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del riesgo potencial para el feto. Indique a las mujeres que comunique un embarazo confirmado o presunto al profesional sanitario que las atiende (*véanse Advertencias y precauciones [5.7]* y *Uso en poblaciones específicas [8.1]*).
- Indique a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con KISQALI y hasta por lo menos 3 semanas después de la última dosis (*véase Uso en poblaciones específicas [8.3]*).

### Lactancia

Indique a las mujeres en período de lactancia que no deben amamantar durante el tratamiento con KISQALI y hasta por lo menos 3 semanas después de la última dosis (*véase Uso en poblaciones específicas [8.2]*).

### Interacciones farmacológicas

- Infórmeles de que deben evitar los inhibidores potentes de las isoenzimas CYP3A, los inductores potentes estas isoenzimas y los medicamentos que prolongan el intervalo QT (*véase Interacciones farmacológicas [7.1, 7.2, 7.4]*).

### Posología

- Explique a los pacientes que deben tomar las dosis de KISQALI aproximadamente a la misma hora todos los días e ingerir los comprimidos enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos) (*véase Posología y administración [2.1]*).
- Si el paciente vomita u olvida una dosis, indíquele que tome la siguiente dosis prescrita a la hora habitual (*véase Posología y administración [2.1]*).
- Informe a los pacientes de que KISQALI puede tomarse con o sin alimentos (*véase Posología y administración [2.1]*).

© Novartis

La información contenida en el documento se encuentra alineada a la Agencia de referencia FDA, de fecha Setiembre 2024, la cual se puede encontrar en el link [Approval Label\\_209092Orig1s018lbl.pdf](#)

Fecha de vigencia: septiembre 2024

**Corresponde a la versión USPI de FDA para el Core Labeling Package 2023-PSB/GLC-1396-s con fecha sep-2024.**

Titular: Novartis Pharma AG