

KISQALI® 200mg Comprimido recubierto (ribociclib)

1 INDICACIONES Y USO

KISQALI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad para receptores hormonales (RH+) y negatividad para receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (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 Posología y administración

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, lo que completa un ciclo de 28 días. KISQALI se puede tomar con o sin alimentos (*véase Farmacología clínica [12.3]*).

Cuando se administre KISQALI con un inhibidor de la aromatasa (IA), deberá consultarse la dosis recomendada del IA en la información completa para la prescripción.

Cuando se administre KISQALI con fulvestrant, la dosis recomendada de fulvestrant será de 500 mg los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant.

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.

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

Si la 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.

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
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.

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 individuales de la paciente.

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

	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 (sintomática severa) o 4 (potencialmente mortal)
EPI/neumonitis (véase el apartado <i>Advertencias y precauciones [5.1]</i>)	No es necesario interrumpir temporalmente la administración ni ajustar la dosis. Iniciar el tratamiento médico pertinente y monitorear según esté indicado desde el punto de vista clínico.	Interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 y luego considerar reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.* 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 un análisis individualizado de los beneficios y los riesgos.

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

	Grado 1 ($<10\%$ de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa, sin signos de afectación sistémica)	Grado 2 (del 10% al 30% de la SC con toxicidad cutánea activa, sin signos de afectación sistémica)	Grado 3 (erupción severa que no responde al tratamiento farmacológico; $>30\%$ de la SC con toxicidad cutánea activa y signos de afectación sistémica; SSJ*)	Grado 4 (Cualquier porcentaje de SC asociado a una sobreinfección extensa e indicación de antibióticos por vía i.v.; consecuencias potencialmente mortales; NET**)
Reacciones adversas cutáneas, incluidas las RACS (véase el apartado <i>Advertencias y precauciones [5.2]</i>)	No es necesario adaptar la dosis. Iniciar el tratamiento médico pertinente y monitorear según esté indicado desde el punto de vista clínico.		Interrumpir la administración de KISQALI hasta determinar la causa de la reacción. Si la causa es una RACS, suspender definitivamente el tratamiento con KISQALI. Si la causa no es una RACS, interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 y luego reanudarla en el mismo nivel de dosis. Si vuelve a aparecer la reacción adversa cutánea con una severidad de grado 3, reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Suspender definitivamente el tratamiento con KISQALI.

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 el 10-30% 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

ECG con QTcF* >480 ms <i>(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])</i>	• Interrumpir el tratamiento con KISQALI. • Si la prolongación del intervalo QTcF desciende a <481 ms, reanudar el tratamiento en el nivel de dosis inmediatamente inferior. • Si reaparece un intervalo QTcF ≥481 ms; interrumpir la administración de KISQALI hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms <i>(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])</i>	• Interrumpir el tratamiento con KISQALI si el intervalo QTcF es superior a 500 ms. • Si la prolongación del intervalo QTcF desciende a <481 ms, reanudar el tratamiento en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Suspender definitivamente el tratamiento con KISQALI si la prolongación del QTcF es superior a 500 ms o si el intervalo se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial Y también se observa cualquiera de los siguientes: taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>), taquicardia ventricular polimórfica, síncope sin causa aparente, o signos o síntomas de arritmia grave.

Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.

Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo y al comienzo del segundo ciclo, y también cuando exista indicación clínica.

Si en cualquier momento del tratamiento el intervalo QTcF se prolonga, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.

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

Tabla 5: Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

	Grado 1 (>LSN- 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, SIN aumento de la bilirrubina total por encima de 2 veces el LSN <i>(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.5])</i>	No es necesario adaptar la dosis.	<u>Grado <2 al inicio*:</u> 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, volver a administrar KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- <u>Grado 2 al inicio*:</u> No interrumpir la administración de KISQALI.	Interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado igual o inferior al inicial*, y luego reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con KISQALI.	Retirar el tratamiento con KISQALI.
Elevación de la AST, la ALT o ambas CON aumento de la bilirrubina total y sin colestasis <i>(véase el apartado 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.			

Realizar pruebas funcionales hepáticas (PFH) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI.

Repetir las PFH 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, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.

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

	Grado 1 o 2 (CAN 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril de grado 3*	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
Neutropenia (véase el apartado Advertencias y precauciones [5.6])	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpir la administración hasta que la reacción sea de grado ≤2. Reanudar la administración de KISQALI en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpir la administración de KISQALI hasta la recuperación y luego reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpir la administración hasta que la neutropenia sea de grado ≤2. Reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpir la administración hasta que la reacción sea de grado ≤2. Reanudar la administración de KISQALI en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Realizar hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Repetir los hemogramas 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 °C (o) superior a 38 °C durante más de una hora y/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 adaptar la dosis. Iniciar el tratamiento médico pertinente y monitorear según esté indicado desde el punto de vista clínico.	Interrumpir la administración de KISQALI hasta que la reacción sea de grado ≤1 y luego reanudarla en el mismo nivel de dosis. 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 aromataasa 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 uso simultáneo con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de KISQALI con inhibidores potentes de la CYP3A y considerar la posibilidad de coadministrar otro medicamento con menor capacidad de inhibición de la CYP3A [véase *Interacciones farmacológicas* (7.1)]. Si fuera indispensable coadministrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de KISQALI a 400 mg una vez al día. Si se deja de administrar el inhibidor potente de la 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

En pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) no es necesario ajustar la dosis. Cuando la disfunción hepática es moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh), se recomienda una dosis inicial de 400 mg de KISQALI una vez al día [véanse *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

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

Modificaciones posológicas en caso de disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. 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, grabados con la marca «RIC» en un lado y la marca «NVR» en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Puede aparecer una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o una neumonitis severa, potencialmente mortal o mortal en pacientes que están recibiendo KISQALI y otros inhibidores de CDK4/6.

En los ensayos clínicos (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), el 1,6% de las pacientes tratadas con KISQALI presentaron EPI/neumonitis de cualquier grado, que en el 0,4% fue de grado 3 o 4 y en el 0,1% tuvo un desenlace mortal. Desde la comercialización se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis, notificándose fallecimientos (véase el apartado *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 a la paciente. En caso de EPI/neumonitis severa o sintomática recurrente se suspenderá definitivamente la administración de KISQALI [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 las pacientes tratadas 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 reacciones adversas cutáneas severas 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)*]. 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 los estudios MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3 en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron de KISQALI en combinación con un inhibidor de la aromatasa 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.

Estas alteraciones electrocardiográficas eran reversibles si se interrumpía la administración, y la mayoría se produjeron dentro de las cuatro primeras semanas de tratamiento. 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 QT de grado 2. En los ensayos MONALEESA-7 y MONALEESA-3 no se notificaron casos de muerte súbita (*véase el apartado Reacciones adversas [6]*).

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación electrocardiográfica. 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 al comienzo del segundo ciclo, y también 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, al comienzo de los 6 primeros ciclos y cuando exista indicación clínica. Corregir cualquier anomalía antes de comenzar el tratamiento con KISQALI (*véase el apartado Posología y administración [2.2]*).

No deben recibir KISQALI las pacientes que ya presenten una prolongación del QT o estén muy expuestas a presentarla, como las aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse el uso de KISQALI con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación del intervalo QTcF.

5.4 Aumento de la prolongación del intervalo QT con el uso simultáneo de tamoxifeno

KISQALI no está indicado para su administración simultánea con tamoxifeno. 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 del tamoxifeno + placebo que en el de los inhibidores no esteroideos de la aromatasas (INEA) + placebo. En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita 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 Toxicidad hepatobiliar

En los estudios MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3 se observaron elevaciones de las transaminasas. En todos los estudios se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la alanina-transaminasa (ALT) (11% frente al 2,1%) y de la aspartato-transaminasa (AST) (8% frente al 2%) en los grupos de KISQALI y del placebo, respectivamente.

Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o AST de grado ≥ 3 , la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con KISQALI + un IA o fulvestrant. La mediana del tiempo transcurrido hasta que la reacción adversa pasó a ser de grado ≤ 2 fue de 21 días en el grupo tratado con KISQALI + un IA 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; todas las pacientes se recuperaron tras retirar el tratamiento con KISQALI. No se produjeron casos en el ensayo MONALEESA-7.

Deberán realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI y, posteriormente, 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)*]. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado ≥ 3 al inicio.

5.6 Neutropenia

En los estudios MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3, la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los resultados de

laboratorio) en el 62% de las pacientes que recibieron KISQALI + un IA o fulvestrant. Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de neutropenia de grado ≥ 2 fue de 17 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo tratado con KISQALI + un IA o fulvestrant. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes que recibían KISQALI + un IA o fulvestrant. La frecuencia de interrupción del tratamiento debido a neutropenia fue del 1%.

Deberán realizarse hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con KISQALI y, posteriormente, Repetir los hemogramas 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 embrionaria y fetal

Según los resultados de los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, KISQALI puede causar daños al 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 el apartado *Advertencias y precauciones (5.1)*)
- Reacciones adversas cutáneas severas (véase el apartado *Advertencias y precauciones (5.2)*)
- Prolongación del intervalo QT [véase *Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)*].
- Toxicidad hepatobiliar (véase el apartado *Advertencias y precauciones (5.5)*)
- Neutropenia (véase el apartado *Advertencias y precauciones (5.6)*)

6.1 Experiencia acumulada en ensayos clínicos

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

La población de seguridad agrupada que se describe en el apartado *Advertencias y precauciones* refleja la exposición a KISQALI de 1065 pacientes en los estudios MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3. Entre estas pacientes que recibieron KISQALI, el 76% estuvieron expuestas durante 6 meses o más y el 62%, durante más de un año. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron: leucocitos disminuidos (95%), neutrófilos disminuidos (93%), hemoglobina disminuida (68%), linfocitos disminuidos (66%), aspartato-transaminasa elevada (55%), γ -glutamilttransferasa elevada (53%), alanina-transaminasa elevada (52%), infección (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%).

MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol

Tratamiento endocrino inicial de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con 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 graves observadas en $\geq 1\%$ 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-transaminasa elevada (1,2%).

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-transaminasa elevada (5%), aspartato-transaminasa elevada (3%) y vómitos (2%).

En el 71% de las pacientes hubo que interrumpir temporalmente 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-transaminasa 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-transaminasa 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 KISQALI y $\geq 2\%$ más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron neutrófilos disminuidos, leucocitos disminuidos, hemoglobina disminuida, náuseas, linfocitos disminuidos, alanina-transaminasa elevada, aspartato-transaminasa elevada, fatiga, diarrea, alopecia, vómitos, plaquetas disminuidas, estreñimiento, cefalea y dolor de espalda.

En la tabla 8 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-2.

Tabla 8: Reacciones adversas (frecuencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ mayor que en el grupo del placebo) en el estudio MONALEESA-2

Reacción adversa	KISQALI + letrozol (n = 334)		Placebo + letrozol (n = 330)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas ¹	52	2,4	29	0,6
Diarrea ¹	35	1,2	22	0,9
Vómitos ¹	29	3,6	16	0,9
Estreñimiento ¹	25	1,2	19	0
Estomatitis ¹	12	0,3	7	0
Dolor abdominal ¹	11	1,2	8	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga (cansancio)	37	2,4	30	0,9
Pirexia (fiebre) ¹	13	0,3	6	0
Edema periférico ¹	12	0	10	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia ¹	33	0	16	0
Erupción ¹	17	0,6	8	0
Prurito ¹	14	0,6	6	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea ¹	22	0,3	19	0,3
Insomnio ¹	12	0,3	9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda ¹	20	2,1	18	0,3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido ¹	19	1,5	15	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ¹	12	1,2	9	0,6
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario ¹	11	0,6	8	0
Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				
¹ 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 9 se resumen las anomalías de laboratorio observadas en el estudio MONALEESA-2.

Tabla 9: Lista selectiva de anomalías de laboratorio ($\geq 10\%$) en las pacientes del estudio MONALEESA-2 que recibieron KISQALI + letrozol

Anomalía de laboratorio	KISQALI + letrozol (n = 334)		Placebo + letrozol (n = 330)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
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
Bioquímica clínica				
Alanina-transaminasa elevada	46	10	36	1,2
Aspartato-transaminasa 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 de la aromatasa

Tratamiento endocrino inicial de mujeres pre/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 + INEA o tamoxifeno + goserelina, o bien placebo + INEA o tamoxifeno + goserelina [véase Estudios clínicos (14)]. La mediana de la duración de la exposición en el grupo de KISQALI + 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/perimenopáusicas que recibieron KISQALI + INEA + goserelina o placebo + INEA + goserelina.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 17% de las pacientes tratadas con KISQALI + INEA + goserelina. Las reacciones adversas graves observadas en $\geq 1\%$ 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 $\geq 2\%$ de las pacientes fueron alanina-transaminasa elevada (2%) y aspartato-transaminasa 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 temporal de la administración en $\geq 5\%$ 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 $\geq 2\%$ de las pacientes fueron neutropenia (17%), neutrófilos disminuidos (5%) y alanina-transaminasa elevada (2%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$ en el grupo de KISQALI y $\geq 2\%$ más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos, neutrófilos disminuidos, hemoglobina disminuida, linfocitos disminuidos, γ -glutamyltransferasa elevada, aspartato-transaminasa elevada, infección, artralgia, alanina-transaminasa elevada, náuseas, plaquetas disminuidas y alopecia.

En la tabla 10 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-7.

Tabla 10: 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 (n = 248)		Placebo + INEA + goserelina (n = 247)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Infecciones ^{1,2}	36	1,6	24	0,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia ²	34	0,8	29	1,2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas ²	32	0	20	0
Estreñimiento ²	16	0	12	0
Estomatitis ²	10	0	8	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia ²	21	0	13	0
Erupción ²	17	0,4	9	0
Prurito ²	11	0	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia (fiebre) ²	17	0,8	7	0
Dolor en una extremidad ²	10	0	8	1,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ²	15	0	10	0
Abreviación: INEA, inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. ¹ Infección: infección del tracto urinario; infección de las vías respiratorias; gastroenteritis; sepsis (<1%). ² Solo incluye las reacciones adversas 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 11: Anomalías en pruebas de laboratorio seleccionadas ($\geq 10\%$) en las pacientes del estudio MONALEESA-7 que recibieron KISQALI + INEA + goserelina

Anomalía de laboratorio	KISQALI + INEA + goserelina (n = 248)		Placebo + INEA + goserelina (n = 247)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
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
Bioquímica clínica				
γ -glutamyltransferasa elevada	42	7	42	9
Aspartato-transaminasa elevada	37	4,8	35	1,6
Alanina-transaminasa 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 con 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 ≥ 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 que recibieron KISQALI + fulvestrant.

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-transaminasa elevada (5%) y aspartato-transaminasa 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 temporal de la administración en $\geq 5\%$ de las pacientes fueron neutropenia (40%), neutrófilos disminuidos (13%), alanina-transaminasa elevada (8%), aspartato-transaminasa 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 KISQALI y $\geq 2\%$ más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos, neutrófilos disminuidos, linfocitos disminuidos, creatinina elevada, hemoglobina disminuida, γ -glutamyltransferasa elevada, aspartato-transaminasa elevada, náuseas, alanina-transaminasa elevada, infección, plaquetas disminuidas, diarrea, vómitos, estreñimiento, glucosa sérica disminuida, tos, erupción y prurito.

En la tabla 12 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-3.

Tabla 12: Reacciones adversas ($\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ más frecuentes que en el grupo del placebo) de MONALEESA-3

Reacción adversa	KISQALI + fulvestrant (n = 483)		Placebo + fulvestrant (n = 241)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas ²	45	1,4	28	0,8
Diarrea ²	29	0,6	20	0,8
Vómitos ²	27	1,4	13	0
Estreñimiento ²	25	0,8	12	0
Dolor abdominal ²	17	1,4	13	0,8
Infecciones e infestaciones				
Infecciones ^{1,2,3}	42	4,6	30	1,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ²	23	0,8	8	0
Prurito ²	20	0,2	7	0
Alopecia ²	19	0	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ²	22	0	15	0
Disnea	15	1,4	12	1,7
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido ²	16	0,2	13	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico ²	15	0	7	0
Pirexia (fiebre) ²	11	0,2	7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo ²	13	0,2	8	0
Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. ¹ Infección: infección del tracto urinario; infección de las vías respiratorias; gastroenteritis; sepsis (1%). ² Solo incluye reacciones adversas de grado 3. ³ 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 13: Lista selectiva de anomalías de laboratorio ($\geq 10\%$) en las pacientes del estudio MONALEESA-3 que recibieron KISQALI + fulvestrant

Anomalía de laboratorio	KISQALI + fulvestrant (n = 483)		Placebo + fulvestrant (n = 241)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
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
Bioquímica clínica				
Creatinina elevada	65	1	33	0,4
γ -glutamyltransferasa elevada	52	8	49	10
Aspartato-transaminasa elevada	50	7	43	2,9
Alanina-transaminasa 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 (leuporelina)

Hombres con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2–, tratamiento endocrino inicial

La seguridad de KISQALI en combinación con letrozol se evaluó en hombres (n = 39) en un estudio 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 poscomercialización

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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización (<https://psi.novartis.com/>).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib

Inhibidores de la isoforma CYP3A4

La coadministración de un inhibidor potente de la isoforma CYP3A4 (ritonavir) multiplicó por 3,2 la exposición al ribociclib en sujetos sanos [véase Farmacología clínica (12.3)]. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A (como boceprevir, claritromicina, conivaptán, jugo de pomelo [toronja], indinavir, itraconazol, ketoconazol,

lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir y voriconazol) y se debe considerar la posibilidad de coadministrar otros medicamentos con menor capacidad de inhibir la CYP3A.

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de KISQALI con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de KISQALI a 400 mg una vez al día (*véase el apartado Posología y administración [2.2]*).

Se indicará a las pacientes que no deben consumir pomelos (toronjas) ni el jugo de estos, pues son inhibidores conocidos de la subfamilia de isoenzimas CYP3A del citocromo P450 y pueden aumentar la exposición al ribociclib [*véase Información de orientación para el paciente (17)*].

7.2 Fármacos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib

Inductores de la isoforma CYP3A4

La coadministración de un inductor potente de la isoforma CYP3A4 (rifampicina) disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos [*véase Farmacología clínica (12.3)*]. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A (como fenitoína, rifampicina, carbamazepina o hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) y considerar la posibilidad de coadministrar otro medicamento con una capacidad mínima o nula de inducirla.

7.3 Efecto de KISQALI sobre otros fármacos

Sustratos de la isoenzima CYP3A de estrecho margen terapéutico

La coadministración de midazolam (un sustrato sensible de la isoforma CYP3A4) con dosis múltiples de KISQALI (400 mg) multiplicó por 3,8 la exposición al midazolam en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo [*véase Farmacología clínica (12.3)*]. Se estima que la administración de KISQALI en la dosis de uso clínico de 600 mg multiplicaría por 5,2 el AUC del midazolam. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre KISQALI junto con sustratos de la CYP3A de estrecho margen terapéutico. Es posible que haya que reducir la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un estrecho margen terapéutico, como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus, ya que el ribociclib puede aumentar la exposición a estos fármacos.

7.4 Fármacos que prolongan el intervalo QT

Debe evitarse la administración de KISQALI junto con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos (entre ellos, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT (p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida y ondansetrón) [*véase Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según los resultados de los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, KISQALI puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo (*véase el apartado 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 malformaciones congénitas mayores y 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 malformaciones congénitas mayores es del 2-4% y el de abortos espontáneos es del 15-20% de los embarazos reconocidos clínicamente.

Datos

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal 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 óseas relacionadas con este menor peso fetal. Con las dosis de 50 o 300 mg/kg/d no se apreciaron efectos importantes en la viabilidad embriofetal ni en la morfología fetal.

En las conejas, las dosis ≥ 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 embrionaria. 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 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 causar daño fetal cuando se administra a una embarazada [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 fecundidad en los varones con capacidad de procrear (véase el apartado *Toxicología preclínica* [13.1]).

8.4 Uso en la población pediátrica

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

8.5 Uso en pacientes de edad avanzada

De las 334 pacientes que recibieron KISQALI en el estudio MONALEESA-2, 150 (45%) eran mayores de 65 años y 35 (11%), mayores de 75 años. De las 484 pacientes que recibieron KISQALI en el estudio MONALEESA-3, 226 (47%) tenían ≥ 65 años y 65 (14%) tenían ≥ 75 años. De las 248 pacientes que recibieron KISQALI en el estudio MONALEESA-7, ninguna era mayor de 65 años. No se han observado diferencias en la seguridad o la eficacia de KISQALI entre estas pacientes y las pacientes más jóvenes.

8.6 Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) no es necesario ajustar la dosis. Cuando la disfunción hepática es 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)]. Según un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática, la

disfunción hepática leve no afecta la exposición al ribociclib. La exposición media al ribociclib aumentó sin llegar a duplicarse en pacientes con disfunción hepática moderada (cociente de medias geométricas [CMG]: 1,44 en el caso de la $C_{m\acute{a}x}$; 1,28 en el caso del $AUC_{0-\infty}$) y severa (CMG: 1,32 en el caso de la $C_{m\acute{a}x}$; 1,29 en el del $AUC_{0-\infty}$) [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Deterioro renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{filtración glomerular estimada [FGe]} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Tomando como base los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer (FGe de entre 15 y $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado KISQALI en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa [véase *Posología y administración* (2.2), *Farmacología clínica* (12.3)].

10 SOBREDOSIS

Se han notificado pocos casos de sobredosis de KISQALI en seres humanos. En todos los casos de sobredosis se han de tomar medidas sintomáticas y de apoyo generales cuando sea necesario.

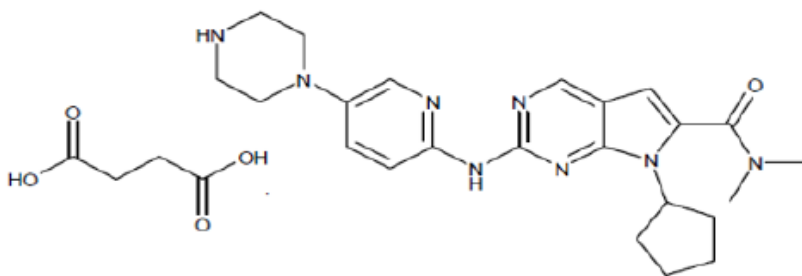
11 DESCRIPCIÓN

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 $C_{23}H_{30}N_8O \cdot C_4H_6O_4$ 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 desempeñan una función crucial en las vías de transducción de señales que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. Los complejos ciclina D-CDK4/6 regulan la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína asociada al retinoblastoma (pRb).

In vitro, el ribociclib reduce la fosforilación de la pRb y conduce a la detención del ciclo celular en la fase G1 y a una menor proliferación celular en líneas celulares de 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 correlacionaba con la inhibición de la fosforilación del 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 tumor mamario RE+.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se obtuvieron ECG seriados por triplicado tras la administración de una dosis única y en el estado de equilibrio para evaluar el efecto del ribociclib sobre el intervalo QTcF en pacientes con cáncer avanzado. Se llevó a cabo un análisis farmacocinético-farmacodinámico en 997 pacientes que recibieron dosis de entre 50 y 1200 mg de ribociclib, según el cual el ribociclib prolonga el QTcF de forma dependiente de la concentración. La variación media estimada del intervalo QTcF con respecto al inicio con 600 mg de KISQALI en combinación con inhibidores de la aromatasa 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 media geométrica de $C_{\text{máx}}$ del estado de equilibrio [véase *Advertencias y precauciones* (5.3, 5.4)].

12.3 Farmacocinética

La exposición al ribociclib (concentración plasmática máxima [$C_{\text{máx}}$] y área bajo la curva de la concentración en función del tiempo [AUC]) aumentó de forma supraproporcional a la dosis en el intervalo posológico comprendido entre los 50 y los 1200 mg tanto tras dosis únicas como tras dosis repetidas. 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 una media geométrica del índice de acumulación de 2,51 (intervalo: 0,972-6,40).

Absorción

Tras su administración, el ribociclib tardó entre 1 y 4 horas en alcanzar la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$). La biodisponibilidad absoluta media del ribociclib después de una dosis oral única de 600 mg fue del 65,8%.

Efecto de los alimentos: en comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de KISQALI en comprimidos recubiertos 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 afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (CMG de la $C_{\text{máx}}$: 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del $AUC_{0-\infty}$: 1,06; IC del 90%: 1,01; 1,12).

Distribución

La unión del ribociclib a proteínas del plasma humano *in vitro* fue de alrededor del 70% e independiente de la concentración (en el intervalo comprendido entre 10 y 10 000 ng/ml). El ribociclib se distribuyó equitativamente entre los eritrocitos y el plasma, con un cociente sangre/plasma medio *in vivo* de 1,04. El volumen aparente de distribución en el estado de equilibrio ($V_{\text{eq/F}}$) fue de 1090 l, según el análisis farmacocinético poblacional.

Metabolismo

Estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que el ribociclib se metaboliza de forma extensa en el hígado, principalmente a través de la isoforma 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 la misma. Los conjugados de fase II de los metabolitos de ribociclib de fase I se forman por N-acetilación, sulfatación, conjugación con cisteína, glucosilación y glucuronidación. El ribociclib es la entidad farmacológica 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 (farmacológica y toxicológica) del ribociclib se debió esencialmente al fármaco original; la contribución de los metabolitos circulantes fue desdenable.

El ribociclib se metabolizó extensamente: el fármaco inalterado representó el 17% y el 12% en las heces y la orina, respectivamente. El LEQ803 fue un metabolito importante en las excretas y representó alrededor del 14% y 4% de la dosis administrada presente en las heces y la orina, respectivamente. Se han detectado cantidades menores de muchos otros metabolitos en las heces y la orina ($\leq 3\%$ de la dosis administrada).

Eliminación

La media geométrica de la vida media efectiva en el plasma (según el índice de acumulación) fue de 32,0 h (CV del 63%) y la media geométrica de la depuración aparente después de la administración oral (Cl/F), de 25,5 l/h (CV del 66%) en el estado de equilibrio con la dosis de 600 mg en pacientes con cáncer avanzado. La media geométrica de la vida media terminal ($t_{1/2}$) aparente del ribociclib en el plasma estuvo comprendida entre 29,7 y 54,7 h, y la media geométrica de la Cl/F del ribociclib, entre 39,9 y 77,5 l/h con la dosis de 600 mg en sujetos sanos de diversos estudios.

El ribociclib se elimina principalmente por vía fecal y en menor grado por vía renal. En 6 varones sanos que recibieron una sola dosis oral de ribociclib radiomarcado, el 92% de la dosis radioactiva total administrada se recuperó en 22 días, fundamentalmente en las heces (69%) y en menor grado en la orina (23%).

Poblaciones específicas

Pacientes con disfunción hepática

Según un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática, la disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) no afecta la exposición al ribociclib. La exposición media al ribociclib aumentó sin llegar a duplicarse en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh; cociente de medias geométricas [CMG]: 1,44 en el caso de la $C_{\text{máx}}$; 1,28 en el caso del $\text{AUC}_{0-\infty}$) o severa (clase C de Child-Pugh; CMG: 1,32 en el caso de la $C_{\text{máx}}$; 1,29 en el caso del $\text{AUC}_{0-\infty}$). Un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 160 pacientes con función hepática normal y 47 pacientes con disfunción hepática leve mostró que la disfunción hepática leve no afecta la exposición al ribociclib, lo cual corrobora los resultados del estudio específico de disfunción hepática.

Pacientes con disfunción renal

Se evaluó el efecto de la disfunción renal sobre la farmacocinética del ribociclib en un estudio de disfunción renal efectuado en sujetos no oncológicos que recibieron una dosis única de 400 mg/d de ribociclib y que tenían una función renal normal ($\text{FGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 9$), disfunción renal severa (FGe entre 15 y $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 6$) o nefropatía terminal ($\text{FGe} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 4$). Entre los sujetos con disfunción renal severa y nefropatía terminal, el $\text{AUC}_{0-\infty}$ se multiplicó por 2,37 y 3,81, y la $C_{\text{máx}}$ se multiplicó por 2,10 y 2,68, respectivamente, en comparación con la exposición observada en los participantes del estudio que no eran oncológicos y tenían una función renal normal.

Según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 438 pacientes con cáncer y función renal normal, 488 pacientes con disfunción renal leve y 113 pacientes con disfunción renal moderada, la disfunción renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) no afectó la exposición al ribociclib. Además, en un análisis por subgrupos de los datos procedentes de los estudios llevados a cabo en pacientes con cáncer y disfunción renal leve o moderada, que habían recibido una dosis única o dosis repetidas de 600 mg de ribociclib por vía oral, los valores del AUC y la $C_{\text{máx}}$ fueron equiparables a los de las 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

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad, el peso corporal, el sexo biológico o la raza no ejercen efectos de importancia clínica sobre la exposición sistémica al ribociclib.

Estudios de interacción farmacológica

Fármacos que afectan la concentración plasmática de ribociclib

Inhibidores de la CYP3A: Se efectuó un estudio de interacción del ribociclib con el ritonavir (un inhibidor potente de la CYP3A) en sujetos sanos. La coadministración de ritonavir (100 mg dos veces al día durante 14 días) multiplicó la $C_{\text{máx}}$ y el $\text{AUC}_{0-\infty}$ del ribociclib por 1,7 y 3,2, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg de ribociclib, en comparación con la administración de ribociclib solo. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de LEQ803 (un importante metabolito de LEE011, que representa menos del 10% de la exposición al compuesto original) disminuyeron en un 96% y un 98%, respectivamente. Se ha estimado que un inhibidor moderado de la isoforma CYP3A4 (la eritromicina) multiplicaría la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del ribociclib por 1,3 y 1,9, respectivamente.

Inductores de la CYP3A: Se efectuó un estudio de interacción farmacológica del ribociclib con la rifampicina (un inductor potente de la isoforma CYP3A4) en sujetos sanos. La rifampicina (administrada en dosis de 600 mg una vez al día durante 14 días) disminuyó la $C_{\text{máx}}$ y el $\text{AUC}_{0-\infty}$ del ribociclib en un 81% y un 89%, respectivamente, tras la administración de una sola dosis de 600 mg de ribociclib, en comparación con el ribociclib solo. La $C_{\text{máx}}$ de LEQ803 se multiplicó por 1,7 y su $\text{AUC}_{0-\infty}$ disminuyó un 27%. Se ha estimado que un inductor moderado de la CYP3A (el efavirenz) reduciría la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del ribociclib en un 37% y un 60%, respectivamente.

Fármacos afectados por KISQALI

Sustratos de las isoformas CYP3A4 y CYP1A2: Se llevó a cabo un estudio combinado de interacción farmacológica con midazolam (sustrato sensible de la isoforma CYP3A4) y cafeína (sustrato sensible de la isoforma CYP1A2) en sujetos sanos. Dosis múltiples de ribociclib (400 mg una vez al día durante 8 días) multiplicaron la $C_{\text{máx}}$ y el $\text{AUC}_{0-\infty}$ del midazolam por 2,1 y 3,8, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo y de cafeína sola. Se estima que la administración de 600 mg de ribociclib 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 fueron mínimos: la $C_{\text{máx}}$

disminuyó en un 10% y el AUC_{0-∞} aumentó ligeramente, en un 20%. Se estima que con la dosis de 600 mg de ribociclib una vez al día solo se producirían unos efectos inhibidores mínimos sobre los sustratos de la isoforma CYP1A2.

Sustancias que elevan el pH gástrico: aunque no se ha estudiado la administración conjunta de ribociclib con medicamentos que elevan el pH gástrico en un ensayo clínico, no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos.

Letrozol: datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y un análisis farmacocinético poblacional no han evidenciado interacciones farmacológicas 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 su administración simultánea con tamoxifeno. Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que la C_{máx} y el AUC del tamoxifeno aumentaron aproximadamente al doble tras la coadministración de 600 mg de ribociclib.

Estudios in vitro

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

Efecto del ribociclib sobre los transportadores: Las evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, KISQALI tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos gpP, OATP1B1/B3, OCT1 y MATEK2. A esas concentraciones, KISQALI 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 sustrato de los transportadores hepáticos de entrada OATP1B1/1B3 y OCT1 *in vitro*.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y problemas de fertilidad

En un estudio de carcinogenia 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 cancerígeno 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 la función reproductora, la fecundidad, ni el desarrollo embrionario inicial.

No se ha realizado ningún estudio de fertilidad en ratas macho con 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 ≥ 75 mg/kg en las ratas y ≥ 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 conductos seminíferos y mostraron tendencia a revertir en las ratas y los perros tras 4 semanas sin tratamiento.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Los estudios de toxicidad cardíaca realizados en perros *in vivo* mostraron una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis y la concentración de fármaco con exposiciones similares a las de las pacientes tratadas 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_{máx} clínica prevista).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol

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

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

Se aleatorizó a 668 pacientes al grupo de KISQALI + letrozol (n = 334) o de placebo + letrozol (n = 334) 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.

Las pacientes reclutadas en el estudio MONALEESA-2 tenían una mediana de edad de 62 años (intervalo: 23-91) y el 45% 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 14 la figura 1 y la figura 2 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 14: Resultados de eficacia: MONALEESA-2 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	KISQALI + letrozol	Placebo + letrozol
Supervivencia sin progresión	N = 334	N = 334
Eventos (%)	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 ^a	
Supervivencia global	N = 334	N = 334
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 ^a	
Tasa de respuesta global	N = 256	N = 245
Pacientes con enfermedad medible (IC del 95%)	52,7 (46,6; 58,9)	37,1 (31,1; 43,2)
Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; NA, no se alcanzó.		
^a Valor de p estimado a partir de una prueba logarítmico-ordinal unilateral.		

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión: MONALEESA-2 (población por intención de tratar)

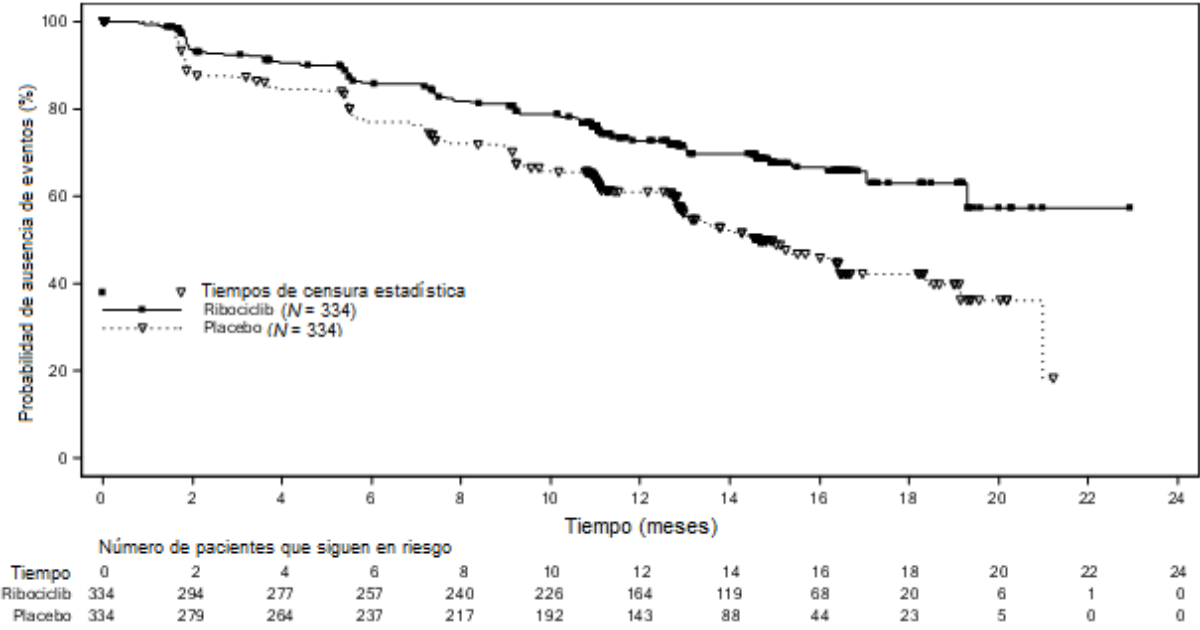
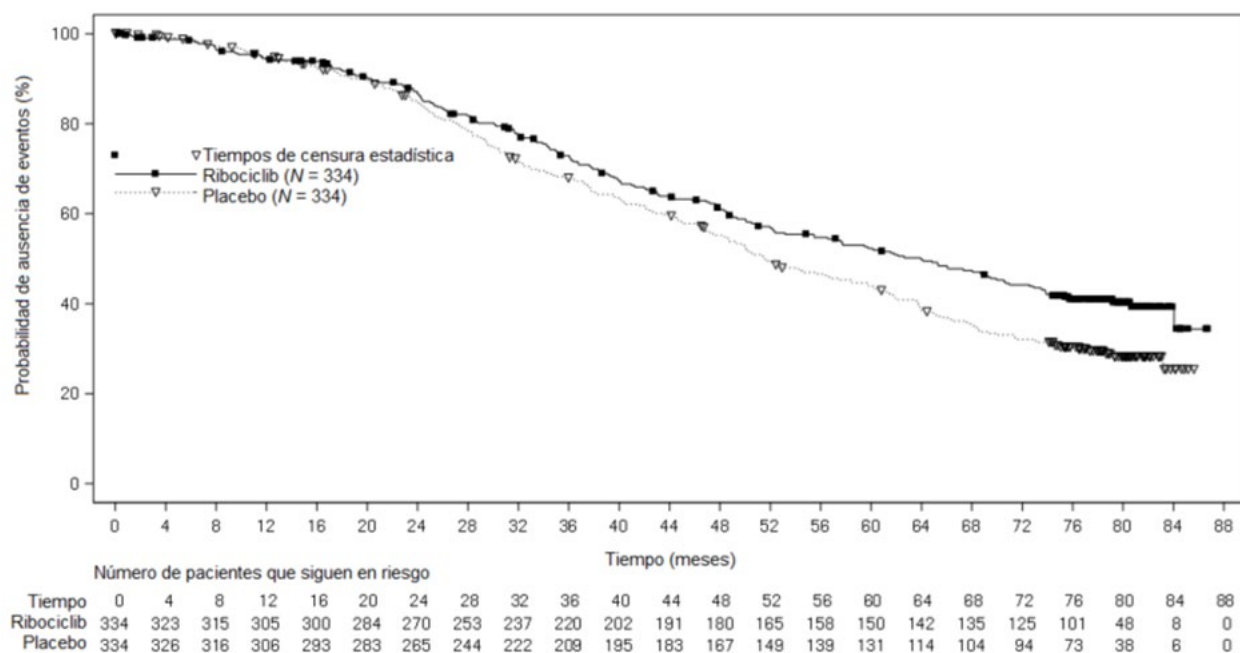


Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global: MONALEESA-2 (población por intención de tratar)



MONALEESA-7: KISQALI en combinación con un inhibidor de la aromatasa

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

El estudio MONALEESA-7 fue un ensayo aleatorizado, 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 con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2– que no habían recibido tratamiento endocrino previo contra el cáncer avanzado.

Se aleatorizó a 672 pacientes para recibir tratamiento con KISQALI + INEA o tamoxifeno + goserelina (n = 335) o con un placebo + INEA o tamoxifeno + goserelina (n = 337) 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 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.

Las pacientes incluidas en el estudio MONALEESA-7 tenían una mediana de edad de 44 años (intervalo: 25-58) y 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 del ECOG. De las 672 de las 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% de las pacientes padecían cáncer metastásico *de novo*; el 24% tenía solo metástasis óseas y el 57%, viscerales. Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran equiparables entre los grupos del estudio y los cofármacos hormonoterápicos de la combinación.

En la tabla 15, la figura 3 y la figura 4 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 15: Resultados de eficacia: MONALEESA-7 (INEA)

	KISQALI + INEA + goserelina	Placebo + INEA + goserelina
Supervivencia sin progresión¹	N = 248	N = 247
Eventos (n, %)	92 (37,1%)	132 (53,4%)
Mediana (meses, IC del 95%)	27,5 (19,1; NR)	13,8 (12,6; 17,4)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,569 (0,436; 0,743)	
Supervivencia global	N = 248	N = 247
Eventos (n, %)	61 (24,6%)	80 (32,4%)
Mediana (meses, IC del 95%)	NA (NA; NA)	40,7 (37,4; NR)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,699 (0,501; 0,976)	
Tasa de respuesta global*¹	N = 192	N = 199
Pacientes con enfermedad medible (IC del 95%)	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)

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

Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión: MONALEESA-7 (INEA, evaluación del investigador)

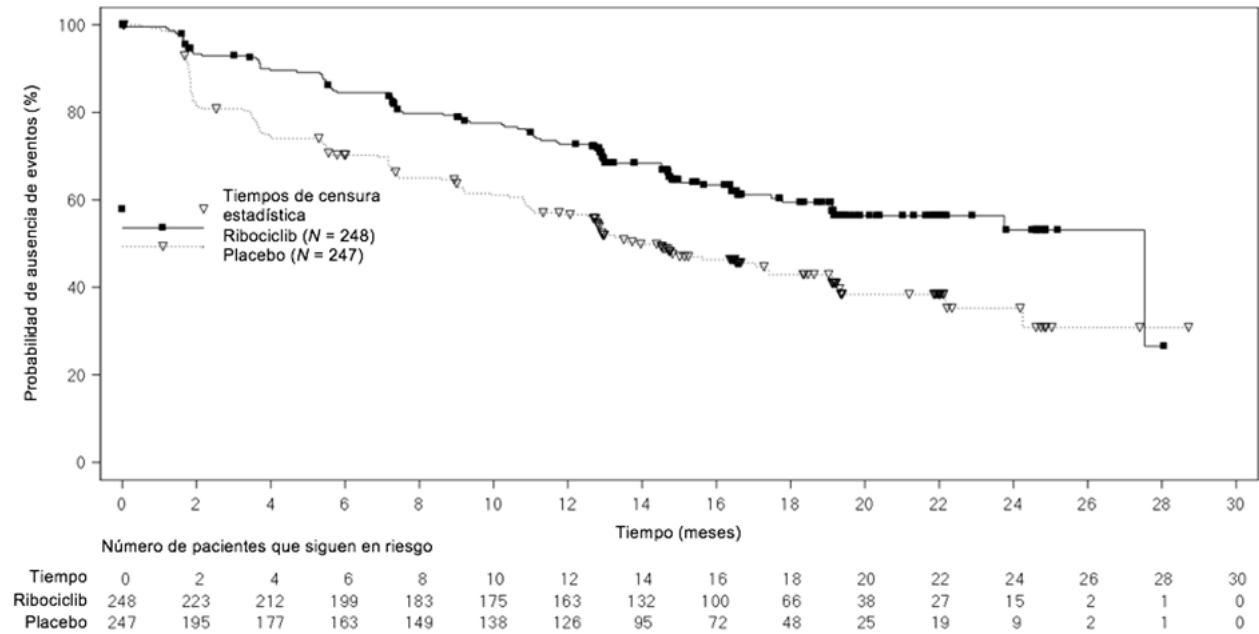
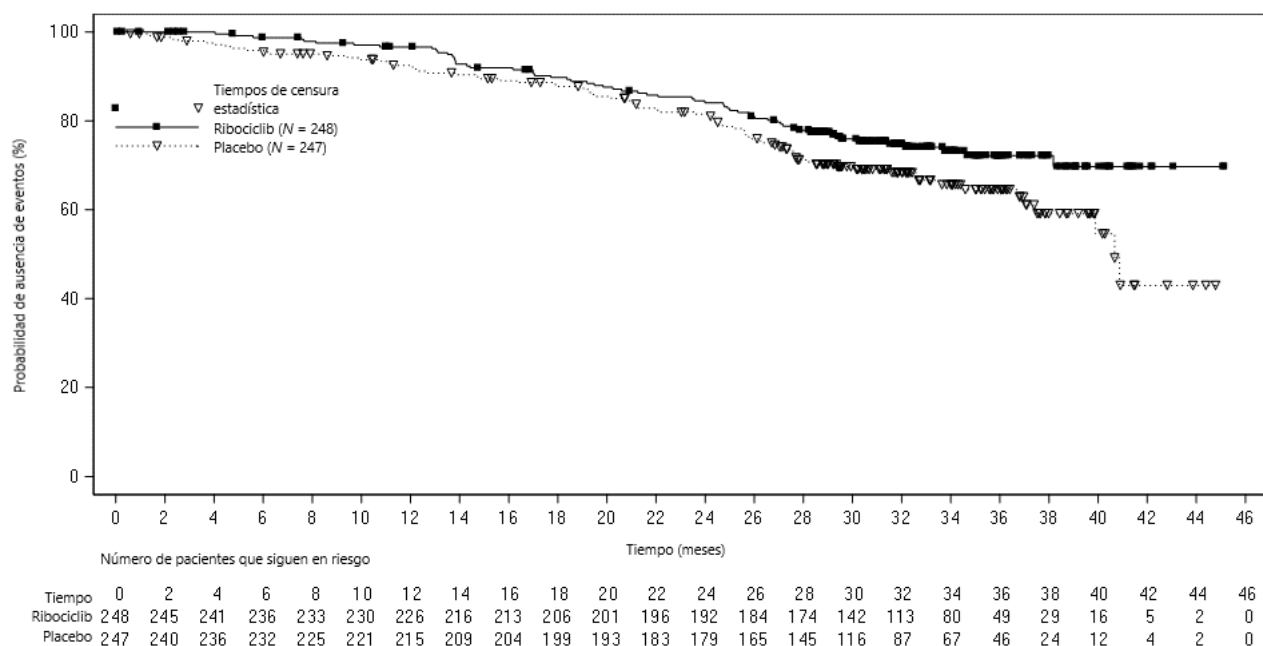


Figura 4 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global: MONALEESA-7 (INEA)



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 con RH+ y HER2-

El estudio MONALEESA-3 fue un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en el que se evaluó el uso del ribociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas 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 aleatorizó a 726 pacientes, en proporción 2:1, al tratamiento con 600 mg de KISQALI y fulvestrant (n = 484) o con placebo y fulvestrant (n = 242) 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 de las pacientes incluidas en el estudio fue de 63 años (intervalo: 31-89). 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. En el estudio se inscribió a pacientes en primera y segunda línea, y el 19% de ellas presentaban un cáncer metastásico *de novo* (en el momento del diagnóstico). 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 equiparables entre los grupos del estudio.

En la tabla 16, la figura 5 y la figura 6 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 16: Resultados de eficacia: MONALEESA-3 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	KISQALI + fulvestrant	Placebo + fulvestrant
Supervivencia sin progresión^{a,1}	N = 484	N = 242
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 ^a	<0,0001	
Supervivencia global	N = 484	N = 242
Eventos (n, %)	167 (34,5%)	108 (44,6%)
Mediana (meses, IC del 95%)	NA (42,5; NA)	40,0 (37,0; NR)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,724 (0,568; 0,924)	
Valor de p ^a	0,00455	
Tasa de respuesta global^{*,1}	N = 379	N = 181
Pacientes con enfermedad medible (IC del 95%)	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; NA, no se alcanzó.
^aEl valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico unilateral.
^{*}Basada en las respuestas confirmadas.
¹Evaluación del investigador.

Figura 5 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión: MONALEESA-3 (evaluación del investigador)

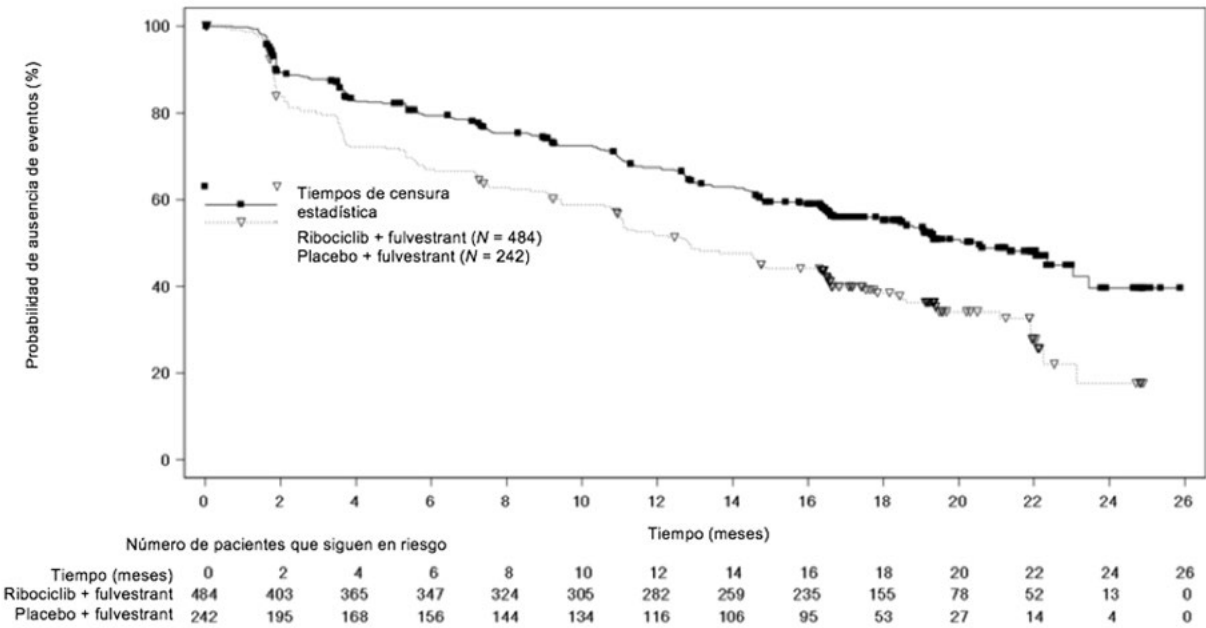
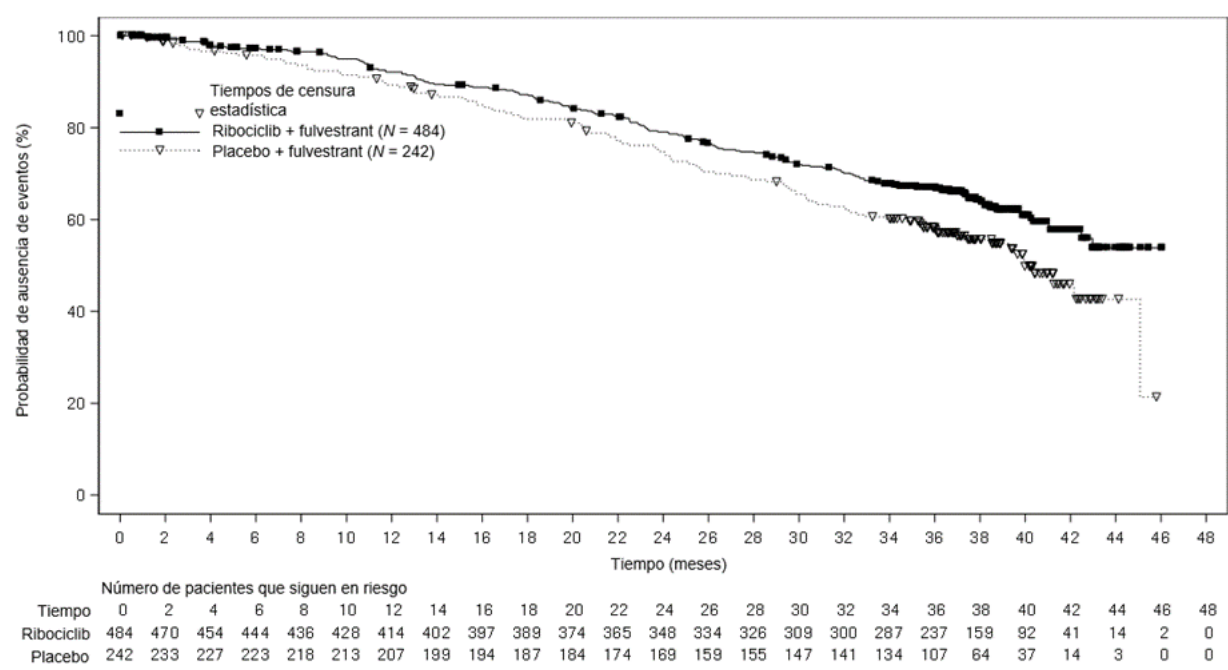


Figura 6 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global: MONALEESA-3 (población por intención de tratar)



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

Hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2–, tratamiento endocrino inicial

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 17 se resumen los resultados de eficacia en pacientes varones del estudio COMPLEEMENT-1.

Tabla 17: Resultados de eficacia en pacientes varones¹: COMPLEEMENT-1 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	KISQALI + letrozol + goserelina o leuprolida
Tasa de respuesta global ^{*,2}	N = 32
(IC del 95%)	46,9 (29,1; 65,3)
Duración de la respuesta (DR) ³	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.	
¹ Pacientes con enfermedad medible.	
² Evaluación del investigador.	
³ Pacientes con respuesta completa o parcial.	

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

KISQALI (ribociclib) comprimidos recubiertos

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

Comprimidos de color violeta grisáceo claro, redondos, curvos y de borde biselado, grabados con la marca «RIC» en un lado y la marca «NVR» en el otro.

Excipientes: Celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, premezcla básica blanca de recubrimiento, premezcla básica negra de recubrimiento, premezcla básica roja de recubrimiento y agua purificada.

Está disponible en Caja de cartón conteniendo 21, 42 o 63 comprimidos recubiertos en envase blister de PVC/PCTFE incoloro y Aluminio plateado.

17 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE

Indique a las pacientes que lean el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Indique a las 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 las 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 mucosas acompañadas de fiebre o síntomas pseudogripales). Recomiende a las pacientes que se pongan en contacto inmediatamente con el profesional sanitario que les atiende si presentan síntomas o signos de reacciones adversas cutáneas severas (véase el apartado *Advertencias y precauciones* [5.2]).

Prolongación del intervalo QT

Informe a las 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 las atiende si aparecen signos o síntomas de prolongación del intervalo QT [véase *Advertencias y precauciones* (5.3, 5.4)].

Toxicidad hepatobiliar

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

Neutropenia

Informe a las pacientes de la posibilidad de que aparezca una neutropenia e indíqueles que deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que las 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 embrionaria y fetal

- Informe a las mujeres gestantes y con capacidad de procrear del riesgo potencial para el feto. Indique a las mujeres que, si se quedan embarazadas o sospechan que lo están, deben informar 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

- Informe a las pacientes de que no deben consumir pomelos (toronjas) ni el jugo de estos mientras estén en tratamiento con KISQALI [véase *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

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

Posología

- Explique a las 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 la paciente vomita o se salta una dosis, indíquele que tome la siguiente dosis a la hora habitual (véase el apartado *Posología y administración* [2.1]).
- Informe a las pacientes de que KISQALI puede tomarse con o sin alimentos [véase *Posología y administración* (2.1)].

18 INCOMPATIBILIDADES

No procede.

19 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

24 meses.

20 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura No mayor a 30°C.

21 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

FABRICANTE: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC – Eslovenia

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

® = Marca registrada