

Departamento de Registro Farmacéutico

KISQALI®

(ribociclib)

200 mg, comprimidos recubiertos

Prospecto internacional

Autor del IPL: Mohammed Abrar Hussain

Autor de la CDS: Nicola Antognini

Fecha de revisión: Octubre 2022

N.º de referencia (SLC): 2021-PSB/GLC-1257-s

Alineado a FDA

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 INDICACIONES Y USO

KISQALI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad del receptor 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 en mujeres posmenopáusicas o en varones.
- En las mujeres pre o perimenopáusicas, la terapia endocrina se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH).

2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación 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 administra KISQALI con un inhibidor de la aromatasa, consulte la dosis recomendada del inhibidor de la aromatasa que se utilizará en la información completa para la prescripción.

Cuando se administra KISQALI con fulvestrant, la dosis recomendada de fulvestrant es 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 en varones, con la combinación de KISQALI y un inhibidor de la aromatasa debe incluir un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), de acuerdo con las normas de práctica clínica actuales.

El tratamiento de varones con la combinación de KISQALI y 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 vomita después de tomar la dosis u olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional ese día, sino la dosis prescrita siguiente 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 de dosis

Modificaciones de dosis para reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificación de la dosis recomendada para reacciones adversas

Nivel	KISQALI	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/día	Tres comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/día	dos comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/día*	un comprimido de 200 mg

*Si se requiere una reducción adicional de la dosis por debajo de 200 mg/día, interrumpir el tratamiento.

Las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 resumen las recomendaciones para la interrupción, reducción o interrupción de la dosis de KISQALI en el tratamiento de reacciones adversas específicas. Se recomienda modificar la dosis de KISQALI en función de la seguridad y tolerabilidad individuales.

Tabla 2: Modificación de la dosis y manejo de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

	Grado 1 (asintomático)	Grado 2 (sintomático)	Grado 3 (sintomático grave) o 4 (potencialmente mortal)
EPI/neumonitis <i>[ver Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	Sin interrupción de la dosis o Se requiere ajuste. Iniciar la terapia médica apropiada y monitorizar como clínicamente indicado.	Interrupción de la dosis hasta recuperación al grado ≤ 1 y luego considerar reanudar KISQALI en la próxima Nivel de dosis más bajo*. Si el Grado 2 se repite, descontinuar KISQALI.	Descontinuar KISQALI.

Abreviatura: EPI, enfermedad pulmonar intersticial.

Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03. *Se debe realizar una evaluación individualizada de la relación beneficio-riesgo al considerar la reanudación de

KISQALI.

Tabla 3: Modificación de la dosis y manejo de las reacciones adversas cutáneas, incluidos los SCAR

	Grado 1 ($< 10\%$ cuerpo superficie (BSA) con toxicidad cutánea activa, sin signos de afectación sistémica)	Grado 2 ($10\%-30\%$ BSA con toxicidad cutánea activa, no signos de afectación sistémica)	Grado 3 (erupción cutánea grave no Respuesta a manejo médico; $> 30\%$ BSA con toxicidad cutánea activa, signos de afectación sistémica presentes; SJS*)	Grado 4 (cualquier % BSA asociado con extenso superinfección, con antibióticos intravenosos indicados; consecuencias potencialmente mortales; DIEZ**)
Reacciones adversas cutáneas, incluyendo Cicatrices <i>[ver Advertencias y precauciones (5.2)]</i>	No es necesario ajustar la dosis. Iniciar la terapia médica adecuada y monitorear según esté clínicamente indicado.		Interrumpir KISQALI hasta que se haya determinado la etiología de la reacción. Si la etiología es una SCAR, suspender permanentemente KISQALI. Si la etiología no es una SCAR, interrumpir la dosis hasta la recuperación al Grado ≤ 1 , luego reanudar KISQALI al mismo nivel de dosis. Si la reacción adversa cutánea sigue reapareciendo en el Grado 3, reanudar KISQALI al siguiente nivel de dosis más bajo.	Descontinuar permanentemente KISQALI.

Abreviaturas: BSA, área de superficie corporal; SCARs: reacciones adversas cutáneas graves; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; TEN: necrólisis epidérmica tóxica.

*SJS (Grado 3 y 4) se define como desprendimiento de la piel que cubre $< 10\%$ BSA y $10\% -30\%$ BSA, respectivamente, con signos asociados (por ejemplo, eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y desprendimiento de membrana mucosa). **TEN (Grado 4) se define como desprendimiento de la piel que cubre $\geq$ BSA al 30% con síntomas asociados (por ejemplo, eritema, púrpura, desprendimiento epidérmico y desprendimiento de membrana mucosa). Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03.

Tabla 4: Modificación de la dosis y manejo de la prolongación del intervalo QT

ECG con QTcF* > 480 ms <i>[ver Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	• Interrumpir el tratamiento con KISQALI • Si la prolongación del intervalo QTcF se resuelve en < 481 ms, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel de dosis más bajo; • Si el QTcF ≥ 481 ms reaparece, interrumpir la dosis hasta que el QTcF se resuelva a < 481 ms; a continuación, reanudar KISQALI al siguiente nivel de dosis más bajo.
ECG con QTcF > 500 ms <i>[ver Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	• Interrumpir el tratamiento con KISQALI si QTcF es superior a 500 ms • Si la prolongación del intervalo QTcF se resuelve en < 481 ms, reanudar el tratamiento con el siguiente nivel de dosis más bajo. Suspender permanentemente KISQALI si la prolongación del intervalo QTcF es mayor de 500 ms o mayor de 60 ms de cambio desde el inicio Y asociado con cualquiera de los siguientes: Torsades de Pointes, taquicardia ventricular polimórfica, síncope inexplicable o signos/síntomas de arritmia grave.

Los electrocardiogramas (ECG) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento.

Repita los ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo y al comienzo del segundo ciclo, y según esté clínicamente indicado. En caso de prolongación (QTcF) en un momento dado durante el tratamiento, se recomienda una monitorización ECG más frecuente. *QTcF = intervalo QT corregido por la fórmula de Fridericia.

Tabla 5: Modificación de la dosis y manejo de la toxicidad hepatobiliar

	Grado 1 (> LSN – 3 x LSN)	Grado 2 (> 3 a 5 x LSN)	Grado 3 (> 5 a 20 x LSN)	Grado 4 (> 20 x LSN)
Elevaciones de AST y/o ALT desde el basal*, SIN aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x LSN <i>[ver Advertencias y precauciones (5.5)]</i>	No es necesario ajustar la dosis.	<u>Línea de base* en < Grado 2:</u> Interrupción de la dosis hasta la recuperación hasta ≤ grado basal, luego reanudar KISQALI al mismo nivel de dosis. Si el Grado 2 reaparece, reanude KISQALI al siguiente nivel de dosis más bajo. <u>Línea de base* en el grado 2:</u> Sin interrupción de la dosis.	Interrupción de la dosis hasta ≤ grado basal* hasta y luego reanudar al siguiente nivel de dosis más bajo. Si el grado 3 se repite, suspenda KISQALI.	Interrumpir KISQALI.
Elevaciones combinadas de la AST y/o ALT de grado basal, CON aumento de bilirrubina total, en ausencia de colestasis <i>[ver Advertencias y precauciones (5.5)]</i>	Si los pacientes desarrollan ALT y/o AST > 3 x LSN junto con bilirrubina total > 2 x LSN independientemente de la AST y/o ALT de grado basal, suspender KISQALI. Realice pruebas de función hepática (PFH) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI.			

Monitorizar las PFH cada 2 semanas durante los primeros 2 ciclos, al comienzo de cada 4 ciclos subsiguientes, y según esté clínicamente indicado.

Si se observan anomalías de grado ≥ 2, se recomienda un control más frecuente.

Abreviaturas: AST, aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LSN, límite superior de la normalidad. *Línea de base = antes del inicio del tratamiento.

Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03.

Tabla 6: Modificación de la dosis y manejo de la neutropenia

Neutropenia <i>[ver Advertencias y precauciones (5.6)]</i>	Grado 1 o 2 (ANC 1000/mm ³ – < (ANC 500 – < LLN) 1000/mm ³) Ningún ajuste de dosis es	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (ANC < 500/mm ³)
	Interrupción de la dosis hasta que sea necesario. recuperación al grado ≤ 2. Reanudar KISQALI a la misma dosis. Si la toxicidad se repite en el Grado 3, interrupción de la dosis hasta la recuperación, luego reanudar KISQALI al siguiente nivel de dosis más bajo.	Interrupción de la dosis hasta la recuperación de la neutropenia a Grado ≤ 2. Reanude KISQALI a la siguiente dosis más baja.	Interrupción de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤ 2. Reanude KISQALI a la siguiente dosis más baja.
Realice hemogramas completos (CSC) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorizar el CBC cada 2 semanas durante los primeros 2 ciclos, al comienzo de cada 4 ciclos subsiguientes, y según esté clínicamente indicado.			
Abreviaturas: ANC, recuento absoluto de neutrófilos; LLN: límite inferior de la normalidad. *Neutropenia de grado 3 con episodio único de fiebre > 38,3 °C (o) superior a 38 °C durante más de una hora y/o infección concurrente. Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03.			

Tabla 7: Modificación y manejo de la dosis para otras toxicidades* Grado 1 o 2 Grado 3 Grado 4

Otras toxicidades requeridas. Iniciar la recuperación a Grado ≤ 1 médico apropiado luego reanudar la terapia KISQALI y monitorear como al mismo nivel de dosis.	No se ajusta la dosis hasta que se interrumpa KISQALI.
	clínicamente indicado. Si el grado 3 reaparece, reanudar KISQALI al siguiente nivel de dosis más bajo.
*Excluyendo la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, las reacciones adversas cutáneas, incluidas las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), la prolongación del intervalo QT, la toxicidad hepatobiliar y la neutropenia. Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03.	

Consulte la Información de prescripción completa para el inhibidor de la aromatasa coadministrado o fulvestrant para conocer las pautas de modificación de la dosis en caso de toxicidad y otra información de seguridad relevante.

Modificación de dosis para uso con inhibidores potentes del CYP3A

Evite el uso concomitante de KISQALI con inhibidores potentes del CYP3A y considere un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibición del CYP3A *[ver Interacciones medicamentosas (7.1)]*. Si se debe coadministrar un inhibidor potente del CYP3A, reducir la dosis de KISQALI a 400 mg una vez al día. Si se interrumpe el inhibidor fuerte, cambie la dosis de KISQALI (después de al menos 5 vidas medias del inhibidor potente del CYP3A) a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor potente del CYP3A *[ver Interacciones medicamentosas (7.1), Farmacología clínica (12.3)]*.

Modificación de la dosis para la insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). La dosis inicial recomendada es de 400 mg de KISQALI una vez al día para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C) *[ver Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3)]*.

Revise la información completa de prescripción para el inhibidor de la aromatasa coadministrado o fulvestrant para las modificaciones de dosis relacionadas con la insuficiencia hepática.

Modificación de la dosis para la insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis inicial recomendada es de 200 mg de KISQALI una vez al día para pacientes con insuficiencia renal grave [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.7), *Farmacología clínica* (12.3)].

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

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

Película recubierta, violeta grisáceo claro, redonda, curvada con bordes biselados, grabada con "RIC" en un lado y "NVR" en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguno.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Puede producirse enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y/o neumonitis grave, potencialmente mortal o mortal en pacientes tratados con KISQALI y otros inhibidores de CDK4/6.

En todos los ensayos clínicos (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), el 1,6% de los pacientes tratados con KISQALI tenían EPI/neumonitis de cualquier grado, el 0,4% tenían Grado 3 o 4 y el 0,1% tenían un desenlace fatal. Se han observado casos adicionales de EPI / neumonitis en el contexto posterior a la comercialización, con muertes reportadas [ver *Reacciones adversas* (6.2)].

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis que pueden incluir hipoxia, tos y disnea. En pacientes que tengan síntomas respiratorios nuevos o que empeoren y se sospeche que se deben a EPI o neumonitis, interrumpir KISQALI inmediatamente y evaluar al paciente. Suspender permanentemente KISQALI en pacientes con EPI/neumonitis recurrente sintomática o grave [ver *Dosis y vía de administración* (2.2)].

5.2 Reacciones adversas cutáneas graves

Las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DiHS)/reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) pueden ocurrir en pacientes tratados con KISQALI [ver *Reacciones adversas* (6.2)].

Si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, interrumpir KISQALI hasta que se haya determinado la etiología de la reacción [ver *Dosis y vía de administración* (2.2)]. Se recomienda la consulta temprana con un dermatólogo para garantizar una mayor precisión diagnóstica y un manejo adecuado.

Si se confirma SJS, TEN o DiHS/DRESS, suspenda permanentemente KISQALI. No reintroduzca KISQALI en pacientes que hayan experimentado cicatrices 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 una manera dependiente de la concentración [ver *Farmacología clínica* (12.2)]. En función de la prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento, KISQALI puede requerir la interrupción, reducción o interrupción de la dosis como se describe en la Tabla 4 [ver *Dosis y vía de administración* (2.2), *Interacciones medicamentosas* (7.4)].

En MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3 en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron la combinación de KISQALI más un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant, 15 de 1054 pacientes (1,4%) tuvieron un valor de QTcF > de 500 ms después de la línea de base, y 61 de 1054 pacientes (6%) tuvieron un aumento de > 60 ms desde el inicio en intervalos QTcF.

Estos cambios en el ECG fueron reversibles con la interrupción de la dosis y la mayoría ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento. No se reportaron casos de Torsades de Pointes.

En MONALEESA-2, en el brazo de tratamiento con KISQALI más letrozol, hubo una muerte súbita (0,3%) en un paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2. No se notificaron casos de muerte súbita en MONALEESA-7 o MONALEESA-3 [ver *Reacciones adversas* (6)].

Evaluar el ECG antes de iniciar el tratamiento. Iniciar el tratamiento con KISQALI sólo en pacientes con valores de QTcF inferiores a 450 ms. Repetir el ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo y el comienzo del segundo ciclo, y según esté clínicamente indicado.

Controle los electrolitos séricos (incluyendo potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes del inicio del tratamiento, al comienzo de los primeros 6 ciclos, y según esté clínicamente indicado. Corrija cualquier anomalía antes de iniciar el tratamiento con KISQALI [ver Dosis y vía de administración (2.2)].

Evite el uso de KISQALI en pacientes que ya tienen o que están en riesgo significativo de desarrollar prolongación del intervalo QT, incluyendo pacientes con:

- síndrome de QT largo
- enfermedad cardíaca no controlada o significativa, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias
- anomalías electrolíticas Evite el uso de KISQALI con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT y/o inhibidores potentes del CYP3A, ya que esto puede conducir a la prolongación del intervalo QTcF.

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

KISQALI no está indicado para el uso concomitante con tamoxifeno. En MONALEESA-7, el aumento medio observado de QTcF desde el inicio fue > 10 ms mayor en el subgrupo de tamoxifeno más placebo en comparación con el subgrupo de inhibidores de la aromatasa no esteroideos (AINE) más placebo. En el brazo de placebo, se produjo un aumento de > 60 ms desde el inicio en 6/90 (7%) de los pacientes que recibieron tamoxifeno, y en ningún paciente que recibió un NSAI. Se observó un aumento de > 60 ms desde el inicio en el intervalo QTcF en 14/87 (16%) de los pacientes en la combinación de KISQALI y tamoxifeno y en 18/245 (7%) de los pacientes que recibieron KISQALI más un NSAI [ver Farmacología clínica (12.2)].

5.5 Toxicidad hepatobiliar

En MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3, se observaron aumentos de transaminasas. En todos los estudios, se notificaron aumentos de grado 3 o 4 en la alanina aminotransferasa (ALT) (11% frente a 2,1%) y la aspartato aminotransferasa (AST) (8% frente a 2%) en los brazos de KISQALI y placebo, respectivamente.

Entre los pacientes que tenían elevación de ALT / AST de grado ≥ 3 , la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 92 días para el grupo de tratamiento con KISQALI más inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. La mediana de tiempo hasta la resolución a Grado ≤ 2 fue de 21 días en el grupo de tratamiento con KISQALI más inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. En MONALEESA-2 y MONALEESA-3, se produjeron elevaciones concurrentes de ALT o AST superiores a tres veces el LSN y bilirrubina total superior a dos veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal, en ausencia de colestasis en 6 (1%) pacientes y todos los pacientes se recuperaron después de la interrupción de KISQALI. No se produjeron casos en MONALEESA-7.

Realice pruebas de función hepática (PFH) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Controle las PFH cada 2 semanas durante los primeros 2 ciclos, al comienzo de cada 4 ciclos subsiguientes, y según esté clínicamente indicado [consulte Dosis y vía de administración (2.2)]. Según la gravedad de las elevaciones de las transaminasas, KISQALI puede requerir la interrupción, reducción o interrupción de la dosis como se describe en la Tabla 5 (Modificación de la dosis y manejo de la toxicidad hepatobiliar) [ver Dosis y vía de administración].

(2.2)]. No se han establecido recomendaciones para pacientes que tienen niveles elevados de AST/ALT de grado ≥ 3 al inicio del estudio.

5.6 Neutropenia

En MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3, la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75%), y se notificó una disminución de grado 3/4 en el recuento de neutrófilos (según los hallazgos de laboratorio) en el 62% de los pacientes que recibieron KISQALI más un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. Entre los pacientes que tenían neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la neutropenia de grado ≥ 2 fue de 17 días. La mediana de tiempo hasta la resolución del Grado ≥ 3 (a normalización o Grado < 3) fue de 12 días en el grupo de tratamiento con KISQALI más inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. Se notificó neutropenia febril en el 1,7% de los pacientes que recibieron KISQALI más un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. La interrupción del tratamiento por neutropenia fue del 1%. Realice un hemograma completo (CSC) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorizar el CBC cada 2 semanas durante los primeros 2 ciclos, al comienzo de cada 4 ciclos subsiguientes, y según esté clínicamente indicado. En función de la gravedad de la neutropenia, KISQALI puede requerir la interrupción, reducción o interrupción de la dosis como se describe en la Tabla 6 [ver Dosis y vía de administración (2.2)].

5.7 Toxicidad embrifetal

Sobre la base de los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción, KISQALI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de ribociclib a ratas y conejos preñados durante la organogénesis causó toxicidades embrifetales a exposiciones maternas que fueron 0,6 y 1,5 veces la exposición clínica humana,

respectivamente, según el área bajo la curva (AUC). Aconsejar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3), *Farmacología clínica* (12.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Reacciones adversas cutáneas graves [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Prolongación del intervalo QT [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3, 5.4)]
- Toxicidad hepatobiliar [ver *Advertencias y precauciones* (5.5)]
- Neutropenia [ver *Advertencias y precauciones* (5.6)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a KISQALI en 1065 pacientes en MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3. Entre estos pacientes que recibieron KISQALI, el 76% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 62% estuvieron expuestos durante más de un año. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron la disminución de los leucocitos (95%), la disminución de los neutrófilos (93 %), la hemoglobina disminuyó (68%), los linfocitos disminuyeron (66%), el aumento de la aspartato aminotransferasa (55%), el aumento de la gamma glutamil transferasa (53%), el aumento de la alanina aminotransferasa (52%), las infecciones (47%), las náuseas (47%), el aumento de la creatinina (42%), la fatiga (35%), la disminución de las plaquetas (34%), la diarrea (33%), vómitos (29%), dolor de cabeza (27%), estreñimiento (25%), alopecia (25%), tos (24%), erupción cutánea (24%), dolor de espalda (24%) y glucosa suero disminuyó (20%). MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR-positivo, HER2-negativo para la terapia endocrina inicial La seguridad de KISQALI se evaluó en MONALEESA-2, un estudio clínico de 668 mujeres posmenopáusicas que recibieron KISQALI más letrozol o placebo más letrozol [ver *Estudios clínicos* (14)]. La mediana de duración de la exposición a KISQALI más letrozol fue de 13 meses, con un 58% de los pacientes expuestos durante ≥ 12 meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 21% de los pacientes que recibieron KISQALI más letrozol. Las reacciones adversas graves en el ≥ 1 % de los pacientes que recibieron KISQALI más letrozol incluyeron dolor abdominal (1,5 %), vómitos (1,5 %), estreñimiento (1,2 %), náuseas (1,2 %), anemia (1,2 %), neutropenia febril (1,2 %), disnea (1,2 %) y aumento de la alanina aminotransferasa (1,2 %). La interrupción permanente de KISQALI y letrozol debido a una reacción adversa se produjo en el 7% de los pacientes. La interrupción permanente de KISQALI solo se produjo en el 7% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de KISQALI y letrozol en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron aumento de la alanina aminotransferasa (5%), aumento de la aspartato aminotransferasa (3%) y vómitos (2%).

Las interrupciones de la dosis de KISQALI y letrozol debidas a una reacción adversa ocurrieron en el 71% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia (39%), disminución de neutrófilos (12 %), vómitos (6%), náuseas (5%), aumento de la alanina aminotransferasa (5%) y disminución de leucocitos (5%).

Se produjeron reducciones de dosis de KISQALI debidas a una reacción adversa en el 45% de los pacientes que recibieron KISQALI más letrozol. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia (24%), neutrofilos disminuyeron (8%) y alanina aminotransferasa aumentó (3%).

Se utilizaron antieméticos y medicamentos antidiarreicos para controlar los síntomas según lo indicado clínicamente.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$ en el brazo de KISQALI y $\geq 2\%$ más altas que placebo), incluyendo anomalías de laboratorio, fueron neutrófilos disminuidas, leucocitos disminuidas, hemoglobina disminuida, náuseas, linfocitos disminuida, alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, fatiga, diarrea, alopecia, vómitos, plaquetas disminuidas, estreñimiento, dolor de cabeza y dolor de espalda.

La Tabla 8 resume las reacciones adversas en MONALEESA-2.

Tabla 8: Reacciones adversas ($\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ más altas que el brazo placebo) en 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 condiciones del sitio de administración				
Fatiga	37	2.4	30	0.9
Pirexia 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 cutánea ¹	17	0.6	8	0
Prurito ¹	14	0.6	6	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza ¹	22	0.3	19	0.3
Insomnio ¹	12	0.3	9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda ¹	20	2.1	18	0.3
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito ¹	19	1.5	15	0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ¹	12	1.2	9	0.6
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto urinario ¹	11	0.6	8	0
Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03. ¹ Sólo incluye una reacción adversa de grado 3.				

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de los pacientes en MONALEESA-2 que recibieron KISQALI más letrozol incluyeron enfermedad pulmonar intersticial (0,3%), infiltración pulmonar (0,3%), neumonitis (0,3%) y fibrosis pulmonar (0,6%). La Tabla 9 resume las anomalías de laboratorio en MONALEESA-2.

Tabla 9: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 10\%$) en pacientes de MONALEESA-2 que recibieron KISQALI más 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				
Disminución de leucocitos	93	34	29	1.5
Neutrófilos disminuidos	93	60	24	1.2
Disminución de la hemoglobina	57	1.8	26	1.2
Linfocitos disminuidos	51	14	22	3.9
Disminución de plaquetas	29	0.9	6	0.3
Química				
Aumento de la alanina aminotransferasa	46	10	36	1.2
Aumento de la aspartato aminotransferasa	44	7	32	1.5
Creatinina aumentada	20	0.6	6	0
Disminución del fósforo	13	5	4	0.6
Disminución del potasio	11	1.2	7	1.2

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

Pacientes pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR-positivo, HER2-negativo para la terapia endocrina inicial La seguridad de KISQALI se evaluó en MONALEESA-7, un estudio clínico de 672 pacientes pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo que recibieron KISQALI más un NSAI o tamoxifeno más goserelina o placebo más NSAI o tamoxifeno más goserelina [consulte Estudios clínicos (14)]. La mediana de duración de la exposición en el brazo de KISQALI más un brazo de NSAI fue de 15,2 meses, con un 66% de los pacientes expuestos durante ≥ 12 meses. Los datos de seguridad que se informan a continuación se basan en 495 pacientes pre/perimenopáusicas que recibieron KISQALI más NSAI más goserelina o placebo más NSAI más goserelina.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 17% de los pacientes que recibieron KISQALI más NSAI más goserelina. Las reacciones adversas graves en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron KISQALI más NSAI más goserelina incluyeron lesión hepática inducida por fármacos (1,6 %), dolor abdominal (1,2%), disnea (1,2%), neutropenia febril (1,2%) y dolor de espalda (1,2%).

La interrupción permanente de KISQALI y NSAI debido a una reacción adversa se produjo en el 3% de los pacientes. La interrupción permanente de KISQALI solo se produjo en el 3% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de KISQALI y NSAI en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron aumento de la alanina aminotransferasa (2%) y aumento de la aspartato aminotransferasa (2%).

Las interrupciones de la dosis de KISQALI más NSAI más goserelina debidas a una reacción adversa ocurrieron en el 73% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia (41%), neutrofilias disminuyeron (26%) y leucocitos disminuyeron (6%).

Se produjeron reducciones de dosis de KISQALI debidas a una reacción adversa en el 33% de los pacientes que recibieron KISQALI más NSAI más goserelina. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia (17%), neutrofilos disminuyeron (5%) y alanina aminotransferasa aumentó (2%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$ en el brazo de KISQALI y $\geq 2\%$ más altas que placebo), incluyendo anomalías de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos, neutrófilos disminuidos, hemoglobina disminuida, linfocitos disminuidos, gamma-glutamyl transferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, infecciones, artralgia, alanina aminotransferasa aumentada, náuseas, plaquetas disminuidas y alopecia.

La Tabla 10 resume las reacciones adversas en MONALEESA-7.

Tabla 10: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ más altas que en el brazo de placebo en MONALEESA-7 (NSAI) (todos los grados)

Reacción adversa	KISQALI + NSAI + Goserelin (n = 248)		Placebo + NSAI + 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 conectivo				
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 condiciones de administración-Sitio				
Pyrexia ²	17	0.8	7	0
Dolor en las extremidades ²	10	0	8	1.2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ²	15	0	10	0
Abreviatura: NSAI, inhibidor de la aromatasa no esteroideo. Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03. 1Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (< 1%). 2Solo incluye reacciones adversas de grado 3.				

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en < el 10% de los pacientes en MONALEESA-7 que recibieron KISQALI más NSAI incluyeron trombocitopenia (9%), piel seca (9%), dolor orofaríngeo (7%), dispepsia (5%), aumento del lagrimeo (4%), ojo seco (4%), vitiligo (3%), hipocalcemia (2%), aumento de la bilirrubina en sangre (1%), síncope (0,4%) y neumonitis (0,4%).

Tabla 11: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 10%) en pacientes de MONALEESA-7 que recibieron KISQALI más NSAI más goserelina

Anomalía de laboratorio	KISQALI + NSAI + Goserelin (n = 248)		Placebo + NSAI + Goserelina (n = 247)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de leucocitos	93	36	30	0.8
Neutrófilos disminuidos	92	63	27	2.4
Disminución de la hemoglobina	84	2.4	51	0.4
Linfocitos disminuidos	55	14	18	2.8
Disminución de plaquetas	26	0.4	9	0.4
Química				
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	42	7	42	9
Aumento de la aspartato aminotransferasa	37	4.8	35	1.6
Aumento de la alanina aminotransferasa	33	6	31	1.6
Disminución del fósforo	14	1.6	11	0.8
Disminución del potasio	11	1.2	14	1.2
Disminución del suero de glucosa	10	0.4	10	0.4
Creatinina aumentada	8	0	2	0

MONALEESA-3: KISQALI en combinación con fulvestrant

Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR-positivo, HER2 negativo para la terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia endocrina La seguridad de KISQALI se evaluó en MONALEESA-3, un estudio clínico de 724 mujeres posmenopáusicas que recibieron KISQALI más fulvestrant o placebo más fulvestrant [ver Estudios clínicos (14)]. La mediana de duración de la exposición a KISQALI más fulvestrant fue de 15,8 meses, con un 58% de pacientes expuestos durante ≥ 12 meses.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 29% de los pacientes que recibieron KISQALI más fulvestrant. Las reacciones adversas graves en ≥ el 1% de los pacientes que recibieron KISQALI más fulvestrant incluyeron neumonía (1,9%), náuseas (1,4%), vómitos (1,4%), anemia (1,2%), disnea (1,2 %), neutropenia (1,2%). Se produjo un caso (0,2%) de reacción adversa mortal (neumonía) en pacientes que recibieron KISQALI más fulvestrant.

La interrupción permanente de KISQALI y fulvestrant debido a una reacción adversa se produjo en el 8% de los pacientes. La interrupción permanente de KISQALI solo se produjo en el 9% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de KISQALI y fulvestrant en ≥ 2% de los pacientes fueron aumento de la alanina aminotransferasa (5%) y aumento de la aspartato aminotransferasa (3%).

Las interrupciones de la dosis de KISQALI más fulvestrant ocurrieron debido a una reacción adversa en el 72% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en ≥ 5% de los pacientes incluyeron neutropenia (40%), neutrofilos disminuidos (13%), aumento de la alanina aminotransferasa (8%), aumento de la aspartato aminotransferasa (8%) y disminución de

los leucocitos (5%). Se produjeron reducciones de dosis de KISQALI debidas a una reacción adversa en el 32% de los pacientes que recibieron KISQALI más fulvestrant. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia (15%) y los neutrófilos disminuyeron (3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$ en el brazo de KISQALI y $\geq 2\%$ más altas que placebo), incluyendo anomalías de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos, neutrófilos disminuidos, linfocitos disminuidos, creatinina aumentada, hemoglobina disminuida, gamma-glutamyl transferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, náuseas, alanina aminotransferasa aumentada, infecciones, plaquetas disminuidas, diarrea, vómitos, estreñimiento, glucosa suero disminuido, tos, erupción cutánea y prurito.

La Tabla 12 resume las reacciones adversas en MONALEESA-3.

Tabla 12: Reacciones adversas ($\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ más altas que el brazo placebo) en 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 la nutrición				
Disminución del apetito ²	16	0.2	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Edema periférico ²	15	0	7	0
Pyrexia ²	11	0.2	7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ²	13	0.2	8	0
Clasificación según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03. 1Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones del tracto respiratorio; Gastroenteritis; sepsis (1%). 2Solo incluya reacciones adversas de Grado 3. 3Incluye las siguientes reacciones adversas mortales: neumonía (n = 1).				

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de los pacientes en MONALEESA-3 que recibieron KISQALI más fulvestrant incluyeron trombocitopenia (9%), piel seca (8%), disgeusia (7%), sequedad de boca (5%), vértigo (5%), ojo seco (5%), aumento del lagrimeo (4%), eritema (4%), hipocalcemia (4%), aumento de la bilirrubina en sangre (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: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 10\%$) en pacientes de MONALEESA-3 que recibieron KISQALI más 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				
Disminución de leucocitos	95	26	26	0.4
Neutrófilos disminuidos	92	53	21	0.8
Linfocitos disminuidos	69	16	35	4.1
Disminución de la hemoglobina	60	4.3	35	2.9
Disminución de plaquetas	33	1.9	11	0
Química				
Creatinina aumentada	65	1	33	0.4
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	52	8	49	10
Aumento de la aspartato aminotransferasa	50	7	43	2.9
Aumento de la alanina aminotransferasa	44	11	37	1.7
Disminución del suero de glucosa	23	0	18	0
Disminución del fósforo	18	4.6	8	0.8
Albúmina disminuida	12	0	8	0

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

Hombres con cáncer de mama avanzado HR positivo, HER2 negativo para la terapia endocrina inicial La seguridad de KISQALI en combinación con letrozol se evaluó en hombres (n = 39) en un estudio clínico abierto y multicéntrico para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama avanzado HR positivo, HER2 negativo que no recibieron terapia hormonal previa para la enfermedad avanzada (COMPLEMENT-1) [consulte Estudios clínicos (14)].

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

Otras reacciones adversas que ocurrieron en hombres tratados con KISQALI más letrozol y goserelina o leuprolida fueron similares a las que ocurrieron en mujeres tratadas con KISQALI más tratamiento endocrino.

6.2 Experiencia postcomercialización

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos durante el uso de KISQALI después de la aprobación. Debido a que estos eventos se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DiHS)/reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ribociclib

Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (ritonavir) aumentó la exposición a ribociclib en sujetos sanos en 3,2 veces [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Evite el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, boceprevir, claritromicina, conivaptán, jugo de toronja, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir y voriconazol) y considere medicamentos concomitantes alternativos con menos potencial de inhibición del CYP3A.

Si no se puede evitar la administración concomitante de KISQALI con un inhibidor potente del CYP3A, reducir la dosis de KISQALI a 400 mg una vez al día [ver Dosis y vía de administración (2.2)].

Indique a los pacientes que eviten la toronja o el jugo de toronja, que se sabe que inhiben las enzimas del citocromo CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib [consulte Información de asesoramiento para el paciente (17)].

7.2 Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ribociclib

Inductores CYP3A4

La coadministración de un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina) disminuyó la exposición plasmática de ribociclib en sujetos sanos en un 89% [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Evite el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A y considere un medicamento concomitante alternativo con un potencial mínimo o nulo para inducir el CYP3A (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

7.3 Efecto de KISQALI sobre otras drogas

Sustratos de CYP3A con índice terapéutico estrecho

La administración concomitante de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A4) con dosis múltiples de KISQALI (400 mg) aumentó la exposición a midazolam en 3,8 veces en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Se prevé que KISQALI administrado a la dosis clínicamente relevante de 600 mg aumente el AUC de midazolam en 5,2 veces. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando KISQALI se administra con sustratos del CYP3A con un índice terapéutico estrecho. Puede ser necesario reducir la dosis de un sustrato sensible del CYP3A con un índice terapéutico estrecho, que incluye, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que ribociclib puede aumentar su exposición.

7.4 Fármacos que prolongan el intervalo QT

Evite la administración concomitante de KISQALI con medicamentos con un potencial conocido para prolongar el intervalo QT, como medicamentos antiarrítmicos (incluidos, entre otros, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT (incluidos, entre otros, cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil, pimozida y ondansetrón) [ver *Advertencias y precauciones* (5.3), *Farmacología clínica* (12.2)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de los hallazgos de estudios en animales y el mecanismo de acción, KISQALI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Farmacología clínica* (12.1)].

No hay datos humanos disponibles que informen el riesgo asociado al medicamento. En estudios de reproducción en animales, la administración de ribociclib a animales preñados durante la organogénesis dio lugar a un aumento de la incidencia de pérdida posterior a la implantación y una reducción del peso fetal en ratas y un aumento de la incidencia de anomalías fetales en conejos a exposiciones de 0,6 o 1,5 veces la exposición en humanos, respectivamente, a la dosis más alta recomendada de 600 mg/día basada en el AUC (ver *Datos*). Aconsejar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores es del 2% al 4% y del aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos en la población general de los Estados Unidos.

Datos

Datos en animales En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, animales preñados recibieron dosis orales de ribociclib de hasta 1000 mg/kg/día y 60 mg/kg/día, respectivamente, durante el período de organogénesis.

En ratas, 300 mg / kg / día resultaron en un aumento de peso corporal materno reducido y un peso fetal reducido acompañado de cambios esqueléticos relacionados con los pesos fetales más bajos. No hubo efectos significativos sobre la viabilidad embriofetal o la morfología fetal en

50 o 300 mg/kg/día.

En conejos a dosis $\geq$ 30 mg/kg/día, hubo efectos adversos sobre el desarrollo embrio-fetal, incluyendo una mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y crecimiento fetal (menor peso fetal). Estos hallazgos incluyeron lóbulos pulmonares reducidos/pequeños, vaso adicional en la aorta descendente, vaso adicional en el arco aórtico, ojos pequeños, hernia diafragmática, lóbulo accesorio ausente o lóbulos pulmonares (parcialmente) fusionados, lóbulo pulmonar accesorio reducido/pequeño, costillas 13 extra/rudimentarias, hueso hioides deforme, alas óseas hioides dobladas y número reducido de falanges en el pólex. No hubo evidencia de una mayor incidencia de mortalidad embriofetal. No se observó toxicidad materna en

30 mg/kg/día.

A 300 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejos, las exposiciones sistémicas maternas (AUC) fueron de aproximadamente 0,6 y 1.5 veces, respectivamente, la exposición en pacientes a la dosis más alta recomendada de 600 mg/día.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se sabe si ribociclib está presente en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de ribociclib en el lactante amamantado o en la producción de leche. Ribociclib y sus metabolitos pasaron fácilmente a la leche de ratas lactantes. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes amamantados con KISQALI, aconseje a las mujeres lactantes que no amamante mientras toman KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

Datos

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

8.3 Mujeres y machos en edad reproductiva

Basado en estudios en animales y mecanismo de acción, KISQALI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. *Mujer con anticoncepción* Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces (métodos que dan lugar a tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

Esterilidad

Sobre la base de estudios en animales, KISQALI puede afectar la fertilidad en varones con potencial reproductivo [ver *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KISQALI en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 334 pacientes que recibieron KISQALI en MONALEESA-2, 150 pacientes (45%) tenían ≥ 65 años de edad y 35 pacientes (11%) tenían ≥ 75 años de edad. De los 484 pacientes que recibieron KISQALI en MONALEESA-3, 226 pacientes (47%) tenían ≥ 65 años de edad y 65 pacientes (14%) tenían ≥ 75 años de edad. De los 248 pacientes que recibieron KISQALI en MONALEESA-7, ningún paciente tenía ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia de KISQALI entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Se recomienda una dosis inicial reducida de 400 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase Child-Pugh B) y grave (clase Child-Pugh C) [ver *Dosis y vía de administración (2.2)*]. Sobre la base de un ensayo farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición a ribociclib. La exposición media a ribociclib aumentó menos de 2 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (cociente de medias geométricas [RMG]: 1,44 para la $C_{máx}$; 1,28 para el AUCinf) y grave (RMG: 1,32 para la $C_{máx}$; 1,29 para el AUCinf) [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Sobre la base de un estudio de insuficiencia renal en sujetos sanos y sujetos no cancerosos con insuficiencia renal grave (TFGe $15 \text{ a} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), se recomienda una dosis inicial de 200 mg. KISQALI no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia renal grave [ver *Dosis y vía de administración (2.2)*, *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

La experiencia con casos notificados de sobredosis de KISQALI en humanos es limitada. Se deben iniciar medidas generales sintomáticas y de apoyo en todos los casos de sobredosis cuando sea necesario.

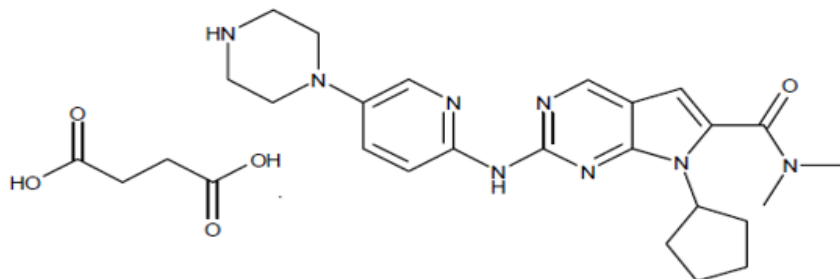
11 DESCRIPCIÓN

KISQALI (ribociclib) es un inhibidor de la cinasa.

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

El succinato de ribociclib es un polvo cristalino de color amarillo claro a marrón amarillento. La fórmula molecular para el succinato de ribociclib es C₂₃H₃₀N₈O·C₄H₆O₄ y el peso molecular es 552.64 g/mol (*Base libre*: 434.55 g/mol).

La estructura química de ribociclib se muestra a continuación:



Los comprimidos recubiertos con película de KISQALI se suministran para uso oral y contienen 200 mg de base libre de ribociclib (equivalente a 254,40 mg de succinato de ribociclib). Las tabletas también contienen dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. El recubrimiento de la película contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, lecitina (soja), alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco, dióxido de titanio y goma xantana como ingredientes inactivos.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El ribociclib es un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4 y 6. Estas quinasas se activan al unirse a las D-ciclinas y desempeñan un papel crucial en las vías de señalización que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. El complejo ciclina D-CDK4/6 regula la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb). *In vitro*, ribociclib disminuyó la fosforilación de pRb que condujo a la detención en la fase G1 del ciclo celular y redujo la proliferación celular en líneas celulares de cáncer de mama. *In vivo*, el tratamiento con ribociclib como agente único en un modelo de xenoinjerto de rata con células tumorales humanas condujo a una disminución de los volúmenes tumorales, lo que se correlacionó con la inhibición de la fosforilación de pRb. En estudios que utilizaron modelos de xenoinjerto de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos para el paciente, la combinación de ribociclib y antiestrógeno (por ejemplo, letrozol) dio lugar a una mayor inhibición del crecimiento tumoral en comparación con cada fármaco solo. Además, la combinación de ribociclib y fulvestrant resultó en la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo.

12.2 Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Se recolectaron ECG triplicados seriales después de una dosis única y en estado estacionario para evaluar el efecto de ribociclib en el intervalo QTcF en pacientes con cáncer avanzado. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico incluyó un total de 997 pacientes tratados con ribociclib a dosis que variaron de 50 a 1200 mg. El análisis sugirió que ribociclib causa aumentos dependientes de la concentración en el intervalo QTcF. El cambio medio estimado desde el inicio en el QTcF para KISQALI 600 mg 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 C_{max} media geométrica en estado estacionario [ver *Advertencias y precauciones* (5.3, 5.4)].

12.3 Farmacocinética

Ribociclib mostró aumentos excesivamente proporcionales en la exposición (concentraciones plasmáticas máximas [C_{max}] y área bajo la curva de concentración temporal [AUC]) en todo el rango de dosis de 50 mg a 1200 mg después de dosis única y dosis repetidas. Después de la administración repetida de 600 mg una vez al día, generalmente se logró el estado estacionario después de 8 días y ribociclib se acumuló con una relación de acumulación media geométrica de 2,51 (rango, 0,972 a 6,40).

Absorción

El tiempo para alcanzar la Cmax (Tmax) después de la administración de ribociclib fue entre 1 y 4 horas.

Efecto alimentario: En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una dosis única de 600 mg de comprimido recubierto con película KISQALI con una comida alta en grasas y calorías (aproximadamente 800 a 1000 calorías con ~50% de calorías de grasa, ~35% de calorías de carbohidratos y ~15% de calorías de proteínas) no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de ribociclib (Cmax GMR: 1,00; IC del 90%: 0,898, 1,11; AUCinf GMR: 1,06; IC 90%: 1,01, 1,12).

Distribución

La unión de ribociclib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente el 70% e independiente de la concentración (10 a 10.000 ng/ml). Ribociclib se distribuyó equitativamente entre los glóbulos rojos y el plasma con una relación media *in vivo* sangre-plasma de 1,04. El volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vss/F) fue de 1090 L basado en el análisis farmacocinético poblacional. *Metabolismo* Los estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que ribociclib experimenta un extenso metabolismo hepático principalmente a través de CYP3A4 en humanos. Tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de ribociclib radiomarcado a humanos, las vías metabólicas primarias de ribociclib implicaron oxidación (desalquilación, oxigenación C y/o N, oxidación (-2H)) y combinaciones de las mismas. Conjugados de fase II de ribociclib Los metabolitos de fase I incluyeron N-acetilación, sulfatación, conjugación de cisteína, glicosilación y glucuronidación. Ribociclib fue la principal entidad circulante derivada del fármaco en plasma (44%). Los principales metabolitos circulantes incluyeron el metabolito M13 (CCI284, N-hidroxilación), M4 (LEQ803, N-desmetilación) y M1 (glucurónido secundario), cada uno de los cuales representa un estimado del 9%, 9% y 8% de la radiactividad total, y el 22%, 20% y 18% de la exposición a ribociclib. La actividad clínica (farmacológica y de seguridad) de ribociclib se debió principalmente al fármaco original, con una contribución insignificante de los metabolitos circulantes.

Ribociclib se metabolizó ampliamente con un fármaco inalterado que representa el 17% y el 12% en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito LEQ803 fue un metabolito significativo en los excrementos y representó aproximadamente el 14% y el 4% de la dosis administrada en heces y orina, respectivamente. Se detectaron muchos otros metabolitos tanto en heces como en orina en cantidades menores ($\leq$ 3% de la dosis administrada).

Eliminación

La vida media plasmática media geométrica efectiva (basada en el cociente de acumulación) fue de 32,0 horas (63 % CV) y el aclaramiento oral aparente medio geométrico (CL/F) fue de 25,5 L/h (66 % CV) en estado estacionario a 600 mg en pacientes con cáncer avanzado. La vida media terminal plasmática aparente media geométrica ($t_{1/2}$) de ribociclib varió de 29,7 a 54,7 horas y la media geométrica CL/F de ribociclib varió de 39,9 a 77,5 L/h a 600 mg en todos los estudios en sujetos sanos.

Ribociclib se elimina principalmente a través de las heces, con un pequeño aporte de la vía renal. En 6 sujetos varones sanos, después de una dosis oral única de ribociclib radiomarcado, el 92% de la dosis radiactiva total administrada se recuperó en 22 días; Las heces fueron la principal vía de excreción (69%), con un 23% de la dosis recuperada en orina.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia hepática Según un ensayo farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no tuvo efecto sobre la exposición a ribociclib. La exposición media a ribociclib aumentó menos de 2 veces en pacientes con una relación de medias geométricas (RMG) moderada (clase B de Child-Pugh; razón de medias geométricas [RMG]: 1,44 para la C_{máx}; 1,28 para el AUCinf) o grave (clase C de Child-Pugh; GMR: 1,32 para C_{máx}; 1,29 para AUCinf) insuficiencia hepática. Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 160 pacientes con función hepática normal y 47 pacientes con insuficiencia hepática leve, la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición a ribociclib, lo que respalda aún más los hallazgos del estudio dedicado a la insuficiencia hepática. *Pacientes con insuficiencia renal* El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de ribociclib se evaluó en un estudio de insuficiencia renal en sujetos no cancerosos con función renal normal (TFGe $\geq$ 90 ml/min/1,73 m², n = 9), insuficiencia renal grave (TFGe 15 a < 30 ml/min/1,73 m², n = 6) y enfermedad renal terminal (ESR; TFGe < 15 ml/min/1,73 m², n = 4) a una dosis única de ribociclib de 400 mg/día. En sujetos con insuficiencia renal grave y ESRD, AUCinf aumentó 2,37 veces y 3,81 veces, y C_{máx} aumentó 2,10 veces y 2,68 veces en relación con la exposición en participantes del estudio sin cáncer con función renal normal. La TFGe leve (60 ml/min/1,73 m² $\leq$ TFGe < 90 ml/min/1,73 m²) o moderada (30 ml/min/1,73 m² $\leq$ TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) no tuvo efecto sobre la exposición a ribociclib según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 438 pacientes con cáncer con función renal normal, 488 pacientes con insuficiencia renal leve, y 113 pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, en un análisis de subgrupos de datos de estudios después de la administración oral de

ribociclib 600 mg como dosis única o dosis repetidas en pacientes con cáncer con insuficiencia renal leve o moderada, el AUC y la Cmax fueron comparables a los pacientes con función renal normal, lo que sugiere que no hay un efecto clínicamente significativo de la insuficiencia renal leve o moderada sobre la exposición a ribociclib. Efecto de la edad, el peso, el sexo y la raza El análisis farmacocinético de la población mostró que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad, el peso corporal, el sexo o la raza sobre la exposición sistémica de ribociclib. Estudios de interacción farmacológica *Fármacos que afectan las concentraciones plasmáticas de ribociclib* **Inhibidores del CYP3A:** Se realizó un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos con ritonavir (un potente inhibidor del CYP3A). En comparación con ribociclib solo, ritonavir (100 mg dos veces al día durante 14 días) aumentó la Cmax y el AUCinf de ribociclib en 1,7 veces y 3,2 veces, respectivamente, después de una dosis única de 400 mg de ribociclib. La Cmax y el AUC para LEQ803 (un metabolito prominente de LEE011, que representa menos del 10% de la exposición de los padres) disminuyeron en un 96% y 98%, respectivamente. Se prevé que un inhibidor moderado del CYP3A4 (eritromicina) aumente la Cmax y el AUC de ribociclib en 1,3 veces y 1,9 veces, respectivamente. *Inductores del CYP3A:* Se realizó un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos con rifampicina (un inductor potente del CYP3A4). En comparación con ribociclib solo, rifampicina (600 mg diarios durante 14 días) disminuyó la Cmax y el AUCinf de ribociclib en un 81% y 89%, respectivamente, después de una dosis única de 600 mg de ribociclib. La Cmax LEQ803 aumentó 1.7 veces y el AUCinf disminuyó en un 27%, respectivamente. Se prevé que un inductor moderado del CYP3A (efavirenz) disminuya la Cmax y el AUC de ribociclib en un 37% y 60%, respectivamente. *Medicamentos afectados por los sustratos KISQALI CYP3A4 y CYP1A2:* Se realizó un ensayo de interacción farmacológica en sujetos sanos como un estudio de cóctel con midazolam (sustrato sensible de CYP3A4) y cafeína (sustrato sensible de CYP1A2). En comparación con el midazolam y la cafeína solos, dosis múltiples de ribociclib (400 mg una vez al día durante 8 días) aumentaron la Cmax y el AUCinf de midazolam en 2,1 veces y 3,8 veces, respectivamente. Se prevé que la administración de ribociclib a dosis de 600 mg una vez al día aumente la Cmax y el AUC de midazolam en 2,4 y 5,2 veces, respectivamente. El efecto de dosis múltiples de 400 mg de ribociclib sobre la cafeína fue mínimo, con Cmax disminuyó en un 10% y AUCinf aumentó ligeramente en un 20%. Sólo se predicen efectos inhibitorios débiles sobre los sustratos del CYP1A2 a dosis de 600 mg de ribociclib una vez al día. *Agentes elevadores del pH gástrico:* La coadministración de ribociclib con fármacos que elevan el pH gástrico no se evaluó en un ensayo clínico; sin embargo, la absorción alterada de ribociclib no se identificó en un análisis farmacocinético poblacional y no se predijo utilizando modelos farmacocinéticos basados en la fisiología. *Letrozol:* Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y el análisis farmacocinético poblacional no indicaron interacción farmacológica entre ribociclib y letrozol después de la administración conjunta de los fármacos. *Anastrozol:* Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama no indicaron ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante entre ribociclib y anastrozol después de la administración conjunta de los fármacos. *Exemestano:* Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama no indicaron interacción farmacológica clínicamente relevante entre ribociclib y exemestano después de la administración concomitante de los fármacos. *Fulvestrant:* Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de fulvestrant sobre la exposición a ribociclib después de la administración concomitante de los fármacos. *Tamoxifeno:* KISQALI no está indicado para el uso concomitante con tamoxifeno. Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que la Cmax y el AUC de tamoxifeno aumentaron aproximadamente 2 veces después de la administración concomitante de 600 mg de ribociclib. *Estudios in vitro Efecto de ribociclib sobre las enzimas CYP:* *In vitro*, ribociclib fue un inhibidor reversible de CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4/5 y un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4/5, a concentraciones clínicamente relevantes. *Las evaluaciones in vitro* indicaron que KISQALI no tiene potencial para inhibir las actividades de CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. No tiene potencial de inhibición dependiente del tiempo de CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6, y no tiene inducción de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes. *Efecto de ribociclib en transportadores:* *Las evaluaciones in vitro* indicaron que KISQALI tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos P-gp, OATP1B1/B3, OCT1, MATEK2 a concentraciones clínicamente relevantes. KISQALI puede inhibir BCRP, OCT2, MATE1 y BSEP humano a concentraciones clínicamente relevantes. Efecto de los transportadores sobre ribociclib: Según los datos *in vitro*, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de ribociclib a dosis terapéuticas. Ribociclib no es un sustrato para transportadores de captación hepática OATP1B1/B3 u OCT1 *in vitro*.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años con administración oral de ribociclib diariamente en ciclos de 3 semanas encendido/1 semana de descanso, ribociclib no fue cancerígeno en dosis de hasta 50 mg/kg en ratas macho y 600 mg/kg en ratas hembra. La exposición sistémica en ratas macho y hembra fue de 1,3 y 1,8 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis más alta recomendada de 600 mg/día basada en el AUC.

Ribociclib no fue mutagénico en un ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (Ames) ni clastogénico *en un ensayo in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos humanos o en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, las ratas hembras recibieron dosis orales de ribociclib durante 14 días antes del apareamiento hasta la primera semana de embarazo. Ribociclib no afectó la función reproductiva, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano a dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 0,6 veces la exposición clínica en pacientes a la dosis más alta recomendada de 600 mg/día basada en el AUC).

No se ha realizado un estudio de fertilidad en ratas macho con ribociclib. En estudios de toxicidad a dosis repetidas con administración oral de ribociclib diariamente durante 3 semanas con /1 semana de descanso en ratas de hasta 26 semanas de duración y perros de hasta 39 semanas de duración, se notificaron cambios atróficos en los testículos. Los hallazgos incluyeron degeneración del epitelio tubular seminífero en los testículos e hipospermia y restos celulares luminales en los epidídimos de ratas y perros y vacuolación del epitelio en los epidídimos de ratas. Estos hallazgos se observaron a dosis ≥ 75 mg / kg en ratas y ≥ 1 mg / kg en perros, lo que resultó en exposiciones sistémicas que fueron 1.4 y 0.03 veces la exposición humana a la dosis diaria más alta recomendada de 600 mg / día basada en AUC, respectivamente. Estos efectos pueden estar relacionados con un efecto antiproliferativo directo sobre las células germinales testiculares que resulta en la atrofia de los túbulos seminíferos y mostró una tendencia hacia la reversibilidad en ratas y perros después de un período de cuatro semanas sin dosificación.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Los estudios de seguridad cardíaca in vivo en perros demostraron una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis y la concentración a una exposición similar a la de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 600 mg. Existe la posibilidad de inducir incidencias de contracciones ventriculares prematuras (PVC) a exposiciones elevadas (aproximadamente 5 veces la C_{máx} clínica anticipada).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol

Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo para la terapia endocrina inicial MONALEESA-2 fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de KISQALI más letrozol vs. placebo más letrozol realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR positivo, HER2 negativo que no recibieron terapia previa para la enfermedad avanzada.

Un total de 668 pacientes fueron aleatorizados para recibir KISQALI más letrozol (n = 334) o placebo más letrozol (n = 334), estratificados según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares. Letrozol 2,5 mg se administró por vía oral una vez al día para 28 días, con KISQALI 600 mg o placebo por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador mediante los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.

Los pacientes inscritos en MONALEESA-2 tenían una mediana de edad de 62 años (rango, 23 a 91) y el 45% de los pacientes eran mayores de 65. La mayoría de los pacientes eran blancos (82%), y todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Un total de 47% de los pacientes habían recibido quimioterapia y 51% habían recibido terapia antihormonal en el entorno neoadyuvante o adyuvante. El treinta y cuatro por ciento (34%) de los pacientes *tenía enfermedad metastásica de novo*, el 21% tenía enfermedad ósea solamente y el 59% tenía enfermedad visceral.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14, Figura 1 y Figura 2. La evaluación de la SLP basada en una revisión radiológica central independiente ciega fue consistente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa o terapias hormonales, afectación hepática y/o pulmonar y enfermedad metastásica solo ósea.

Tabla 14: Resultados de eficacia– MONALEESA-2 (Evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	KISQALI + Letrozol	Placebo + Letrozol
Supervivencia libre de progresión	N = 334	N = 334
Eventos (%)	93 (27.8)	150 (44.9)
Mediana (meses, IC 95%)	NR (19.3 – NR)	14.7 (13.0 – 16.5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.556 (0.429, 0.720)	
valor p	<0.0001a	
Supervivencia general	N = 334	N = 334
Eventos (n, %)	181 (54.2%)	219 (65.6%)
Mediana (meses, IC 95%)	63.9 (52.4, 71.0)	51.4 (47.2, 59.7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.765 (0.528, 0.932)	
valor p	0.004a	
Tasa de respuesta general	N = 256	N = 245
Pacientes con enfermedad medible (IC 95%)	52.7 (46.6, 58.9)	37.1 (31.1, 43.2)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; NR, no alcanzado. ^{Valor}
^{AP} estimado a partir de la prueba de rango logarítmico unilateral.

Figura 1 Curvas de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier – MONALEESA-2 (población por intención de tratar)

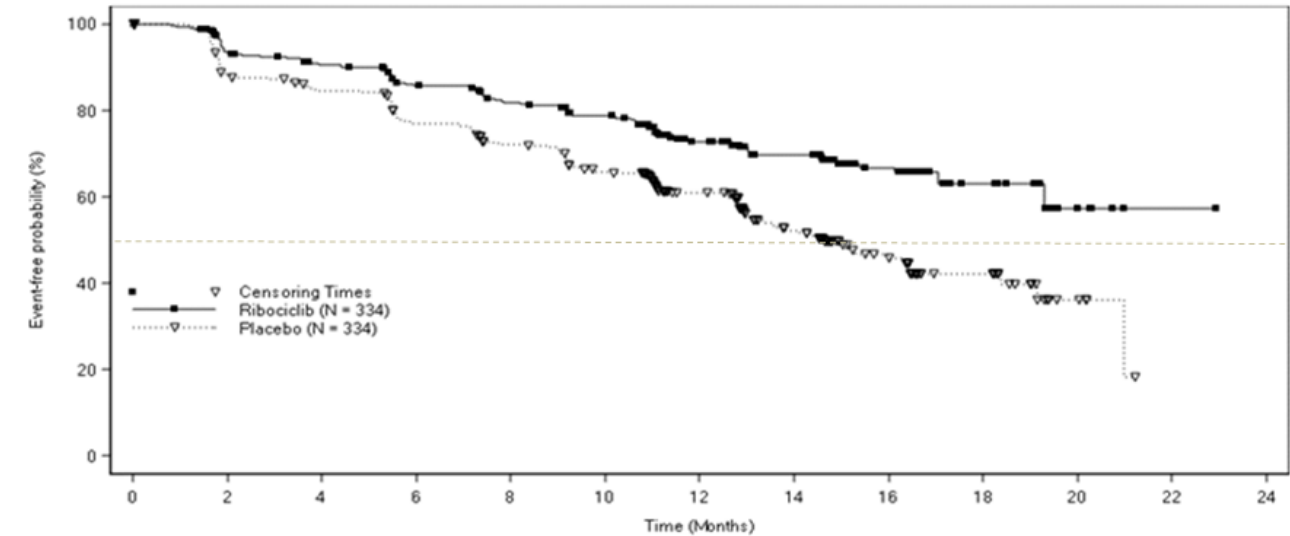
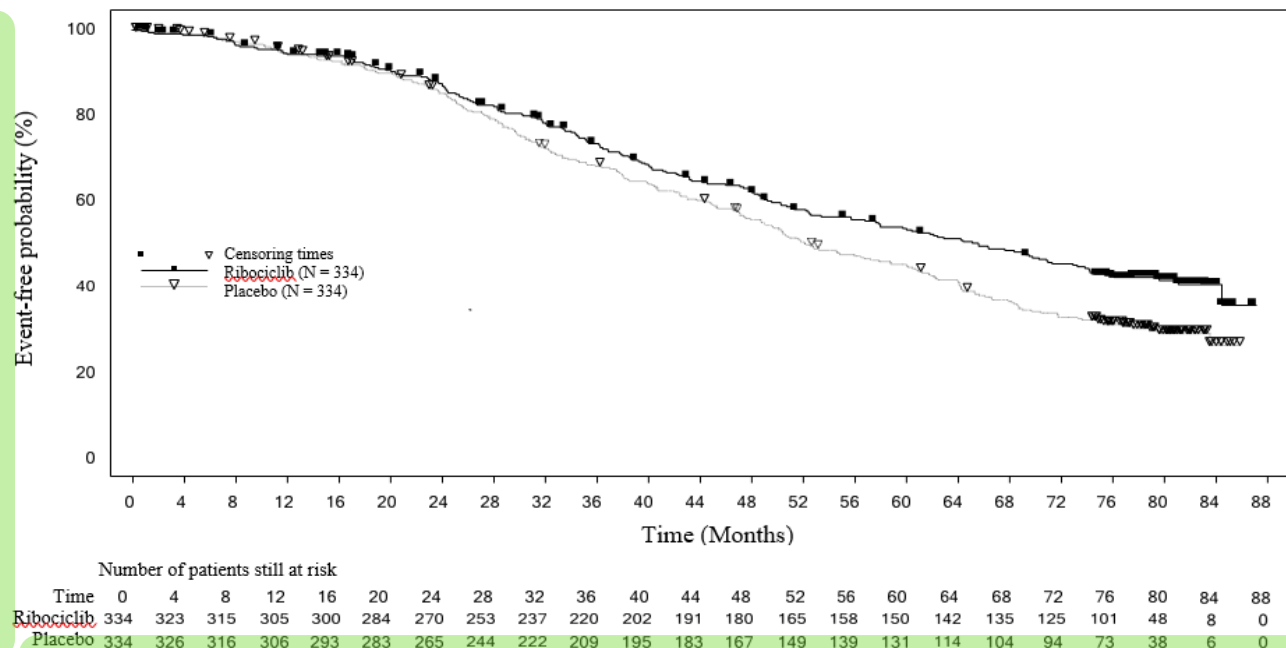


Figura 2

Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier – MONALEESA-2 (población por intención de tratar)



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

Pacientes pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR-positivo, HER2 negativo para la terapia endocrina inicial MONALEESA-7 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de KISQALI más un NSAI o tamoxifeno y goserelina frente a placebo más un NSAI o tamoxifeno y goserelina realizado en mujeres pre/perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR positivo, HER2 negativo que no recibieron terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada. Un total de 672 pacientes fueron aleatorizados para recibir KISQALI más NSAI o tamoxifeno más goserelina (n = 335) o placebo más NSAI o tamoxifeno más goserelina (n = 337), estratificados según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares, quimioterapia previa para enfermedad avanzada y pareja de combinación endocrina (tamoxifeno y goserelina vs. NSAI y goserelina). NSAI (letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg) o tamoxifeno 20 mg se administraron por vía oral una vez al día en un programa diario continuo, goserelina se administró como una inyección subcutánea el día 1 de cada ciclo de 28 días, con KISQALI 600 mg o placebo por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador mediante los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.

Los pacientes inscritos en MONALEESA-7 tenían una mediana de edad de 44 años (rango, 25 a 58) y eran principalmente blancos (58%), asiáticos (29%) o negros (3%). Casi todos los pacientes (99%) tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. De los 672 pacientes, 33 % habían recibido quimioterapia en el entorno adyuvante frente a 18 % en el entorno neoadyuvante y 40 % habían recibido terapia endocrina en el entorno adyuvante frente a 0,7 % en el entorno neoadyuvante antes del ingreso al estudio. El cuarenta por ciento (40%) de los pacientes *tenía enfermedad metastásica de novo*, el 24% tenía enfermedad ósea solamente y el 57% tenía enfermedad visceral. La demografía y las características basales de la enfermedad fueron equilibradas y comparables entre los brazos del estudio y el socio de combinación endocrina.

Los resultados de eficacia de un análisis de subgrupos preespecificado de 495 pacientes que habían recibido KISQALI o placebo con NSAI más goserelina se resumen en la Tabla 15, Figura 3 y Figura 4. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de factores de estratificación del sitio de la enfermedad y la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Tabla 15: Resultados de eficacia – MONALEESA-7 (NSAI)

	KISQALI + NSAI + Goserelin	Placebo + NSAI + Goserelin
Supervivencia libre de progresión1	N = 248	N = 247
Eventos (n, %)	92 (37.1%)	132 (53.4%)
Mediana (meses, IC 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 general	N = 248	N = 247
Eventos (n, %)	61 (24.6%)	80 (32.4%)
Mediana (meses, IC 95%)	NR (NR, NR)	40,7 (37,4, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.699 (0.501, 0.976)	
Tasa de respuesta general*1	N = 192	N = 199
Pacientes con enfermedad medible (IC 95%)	50.5 (43.4, 57.6)	36.2 (29.5, 42.9)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; NR, no alcanzado; NSAI: inhibidores no esteroideos de la aromatasa. *Basado en respuestas confirmadas.
1Evaluación del investigador.

Figura 3 Curvas de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier – MONALEESA-7 (NSAI, Evaluación del investigador)

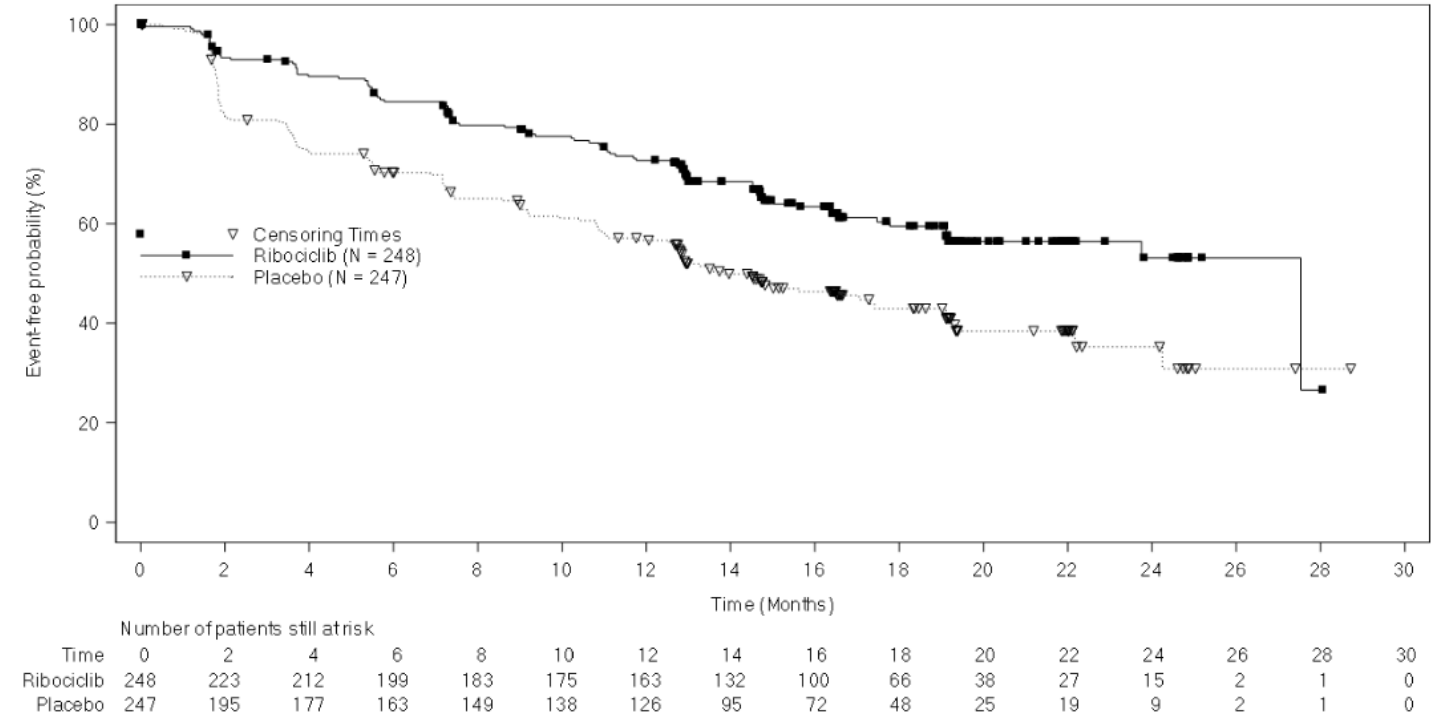
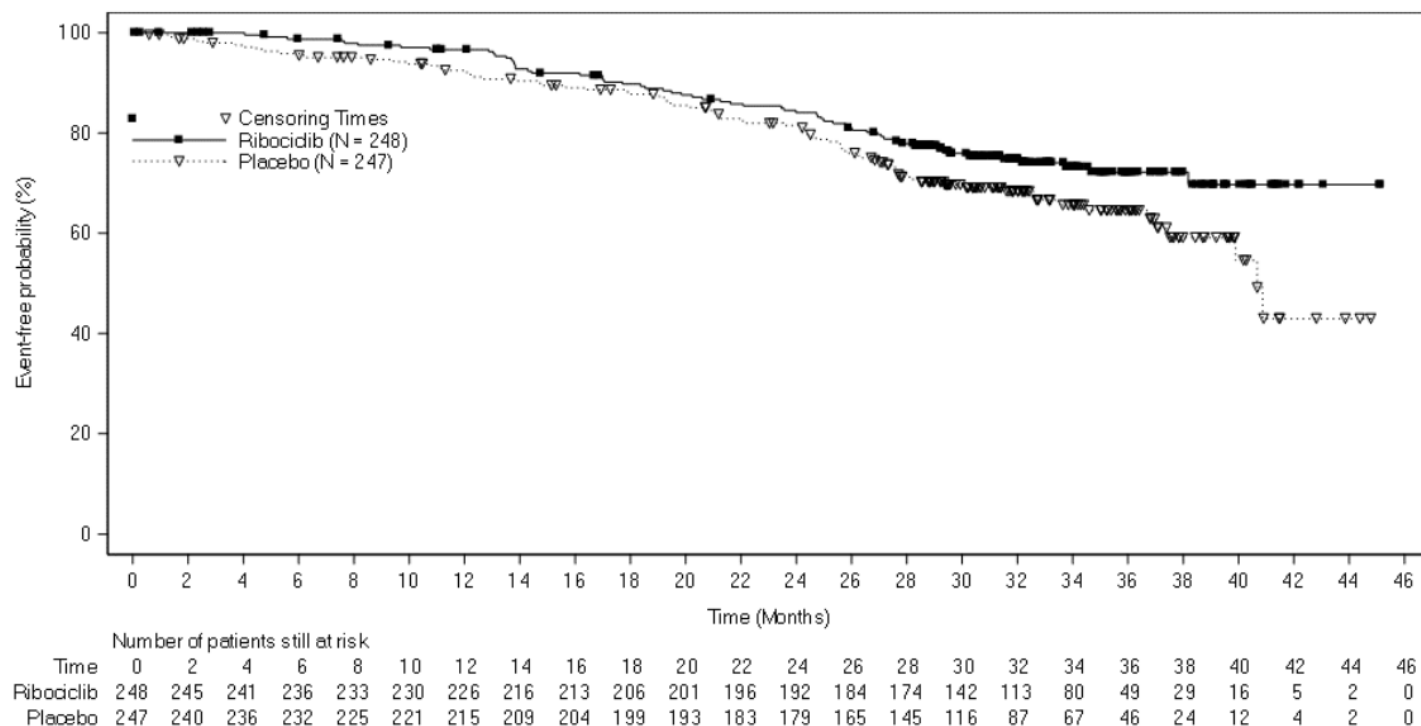


Figura 4 Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier- MONALEESA-7 (NSAI)



MONALEESA-3: KISQALI en combinación con fulvestrant

Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo para la terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad en la terapia endocrina MONALEESA-3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de ribociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, HER2 negativos y que no han recibido ninguna línea o solo una línea de tratamiento endocrino previo.

Un total de 726 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir KISQALI 600 mg y fulvestrant (n = 484) o placebo y fulvestrant (n = 242), estratificados según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares y el tratamiento endocrino previo para enfermedad avanzada o metastásica. Fulvestrant 500 mg se administró por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces, con KISQALI 600 mg o placebo administrado por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador mediante los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1. Los pacientes incluidos en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango, 31 a 89). De los pacientes inscritos, el 47% tenía 65 años o más, incluido el 14% de 75 años o más. Los pacientes inscritos eran principalmente blancos (85%), asiáticos (9%) y negros (0,7%). Casi todos los pacientes (99,7%) tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Los pacientes de primera y segunda línea fueron incluidos en este estudio (de los cuales el 19% tenía *enfermedad metastásica de novo*). Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes habían recibido quimioterapia en el entorno adyuvante frente al 13% en el entorno neoadyuvante y el 59% habían recibido terapia endocrina en el entorno adyuvante frente al 1% en el entorno neoadyuvante antes del ingreso al estudio. El veintiuno por ciento (21%) de los pacientes tenía enfermedad ósea solamente y el 61% tenía enfermedad visceral. La demografía y las características iniciales de la enfermedad fueron equilibradas y comparables entre los brazos del estudio. Los resultados de eficacia de MONALEESA-3 se resumen en la Tabla 16, Figura 5 y Figura 6. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de factores de estratificación del sitio de la enfermedad y el tratamiento endocrino previo para la enfermedad avanzada.

Tabla 16: Resultados de eficacia– MONALEESA-3 (evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	KISQALI + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Supervivencia libre de progresión ^{a,1}	N = 484	N = 242
Eventos (n, %)	210 (43.4%)	151 (62.4%)
Mediana (meses, IC 95%)	20.5 (18.5, 23.5)	12.8 (10.9, 16.3)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,593 (0,480 a 0,732)	
p-valuea	< 0,0001	
Supervivencia general	N = 484	N = 242
Eventos (n, %)	167 (34.5%)	108 (44.6%)
Mediana (meses, IC 95%)	NR (42,5, NR)	40,0 (37,0, NR)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.724 (0.568, 0.924)	
p-valuea	0.00455	
Tasa de respuesta general*, ¹	N = 379	N = 181
Pacientes con enfermedad medible (IC 95%)	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; NR, no alcanzado. ^{El valor AP se obtiene del log-rank unilateral.}
*Basado en respuestas confirmadas.
¹Evaluación del investigador.

Figura 5 Curvas de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier – MONALEESA-3 (Evaluación del investigador)

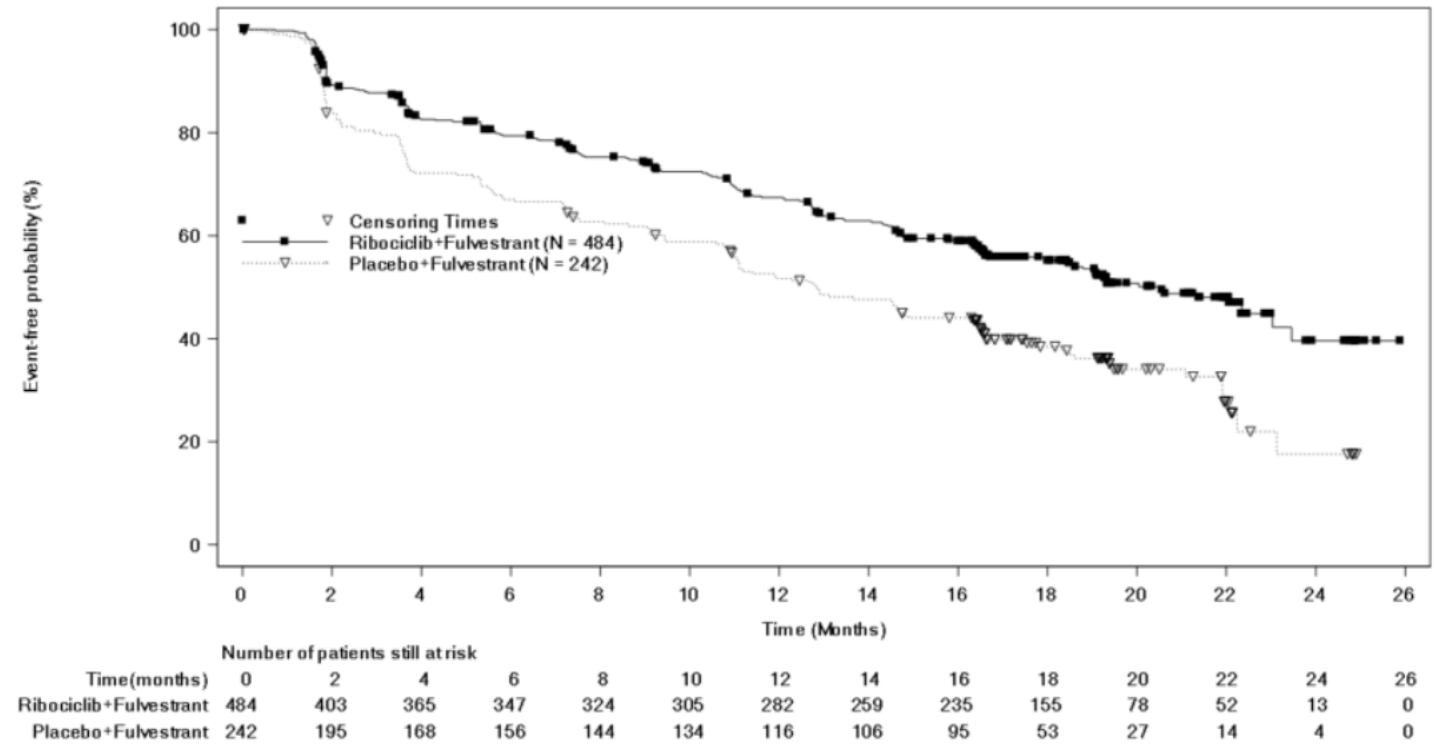
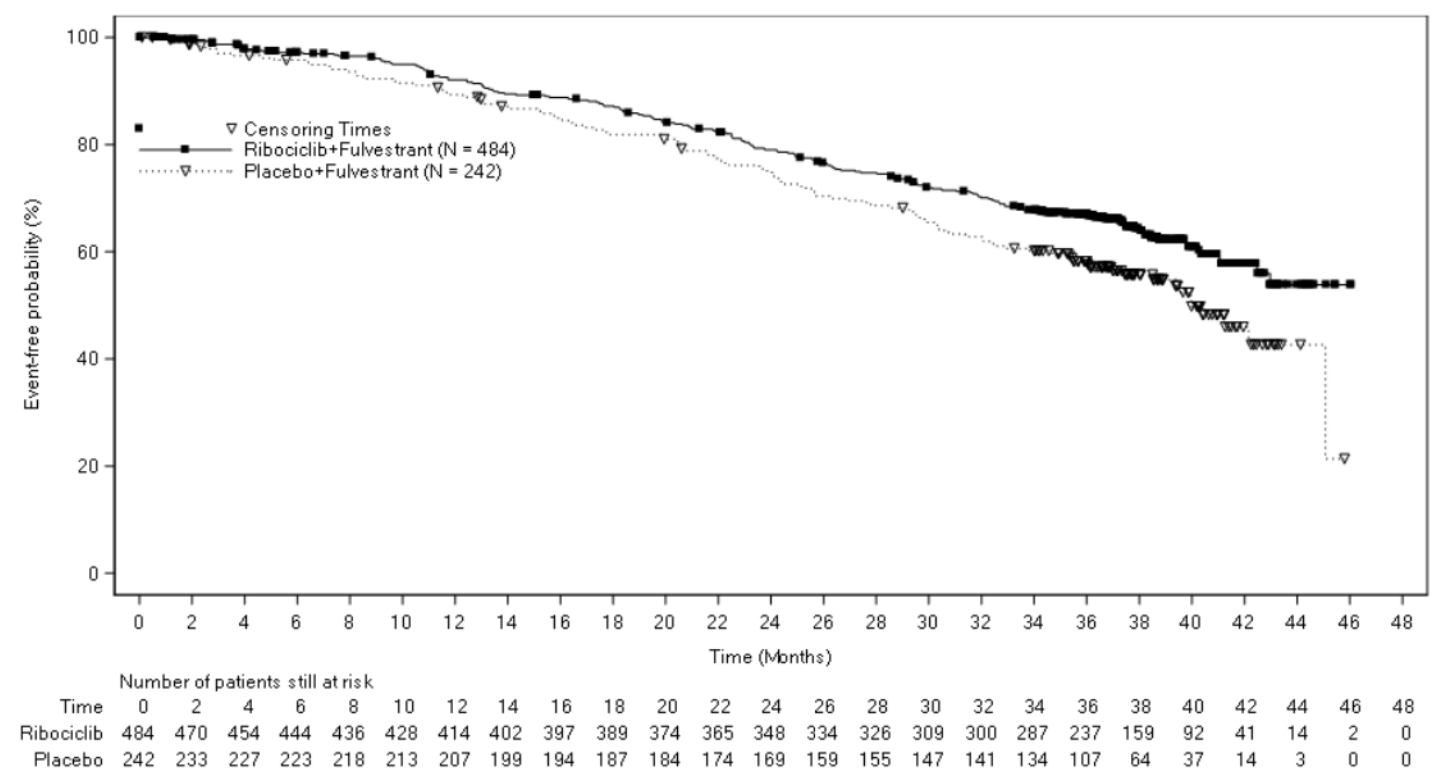


Figura 6 Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia general- MONALEESA-3 (población por intención de tratar)



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

Hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR-positivo, HER2-negativo para la terapia endocrina inicial COMPLEMENT-1 (NCT 02941926) fue un estudio clínico multicéntrico abierto de ribociclib en combinación con letrozol y goserelina o leuprolida para el tratamiento de adultos con cáncer de mama avanzado HR-positivo, HER2 negativo y que no recibieron terapia hormonal previa para la enfermedad avanzada.

El estudio incluyó a 39 pacientes varones que recibieron KISQALI 600 mg por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso; y letrozol 2,5 mg por vía oral una vez al día durante 28 días; y goserelina 3,6 mg como implante subcutáneo inyectable o leuprolida 7,5 mg como inyección intramuscular administrada el día 1 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes fueron tratados hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes varones inscritos en este estudio tenían una mediana de edad de 62 años (rango, 33 a 80). De estos pacientes, el 39% tenía 65 años o más, incluido el 10% de 75 años o más. Los pacientes masculinos inscritos fueron blancos (72%), asiáticos (8%) y negros (3%), con 17% desconocido. Casi todos los pacientes varones (97%) tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. La mayoría de los pacientes masculinos (97%) tenían 4 o menos sitios metastásicos, que eran principalmente óseos y viscerales (69% cada uno). La Tabla 17 resume los resultados de eficacia en pacientes masculinos de COMPLEMENT-1.

Tabla 17: Resultados de eficacia en pacientes masculinos1 – COMPLEMENT-1 (Evaluación del investigador, población por intención de tratar)

	KISQALI + Letrozol + Goserelina o Leuprolida
Tasa de respuesta general*,2	N = 32
(IC 95%)	46.9 (29.1, 65.3)
Duración de la respuesta (DoR)3	N = 15
Mediana (meses, IC 95%)	NR (21.3, NR)
Pacientes con DoR ≥ 12 meses, n (%)	12 (80.0%)
Abreviaturas: IC, intervalo de confianza, NR, no alcanzado. *Basado en respuestas confirmadas. 1Pacientes con enfermedad medible. 2Evaluación del investigador. 3Proporción de pacientes con respuesta completa o parcial.	

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

KISQALI (ribociclib) Tabletas

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

Almacenar a una temperatura menor de 30 °C Conservar en el embalaje original.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea la etiqueta del paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente). Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis Aconseje a los pacientes que notifiquen inmediatamente síntomas respiratorios nuevos o que empeoren [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Reacciones adversas cutáneas graves Informar a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones adversas cutáneas graves (p. ej., dolor/ardor en la piel, erupción cutánea de rápida propagación y/o lesiones mucosas acompañadas de fiebre o síntomas similares a los de la gripe). Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si desarrollan signos y síntomas de reacciones adversas cutáneas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Prolongación del intervalo QT

Informar a los pacientes de los signos y síntomas de la prolongación del intervalo QT. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente para detectar signos o síntomas de prolongación del intervalo QT [*consulte Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)*]. Toxicidad hepatobiliar Informar a los pacientes de los signos y síntomas de toxicidad hepatobiliar. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente para detectar signos o síntomas de toxicidad hepatobiliar [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]. Neutropenia Aconsejar a los pacientes de la posibilidad de desarrollar neutropenia y ponerse en contacto inmediatamente con su proveedor de atención médica en caso de que desarrollen fiebre, particularmente en asociación con cualquier sugerencia de infección [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]. Toxicidad embriofetal

- Aconsejar a las mujeres embarazadas y mujeres sobre el potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica de un embarazo conocido o sospechado [*consulte Advertencias y precauciones (5.7), Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis [*Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactación

Aconsejar a las mujeres lactantes que no amamante durante el tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Interacciones medicamentosas

- Informe a los pacientes para que eviten la toronja o el zumo de pomelo mientras estén tomando KISQALI [*ver Interacciones medicamentosas (7.1)*].
- Informe a los pacientes que eviten inhibidores potentes del CYP3A, inductores potentes del CYP3A y fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT [*ver Interacciones medicamentosas (7.1, 7.2, 7.4)*].

Dosificación

- Indique a los pacientes que tomen las dosis de KISQALI aproximadamente a la misma hora todos los días y que las traguen enteras (no las mastique, triture ni parta antes de tragarlas) *[ver Dosis y vía de administración (2.1)]*.
- Si el paciente vomita u omite una dosis, aconseje al paciente que tome la siguiente dosis prescrita a la hora habitual *[ver Dosis y vía de administración (2.1)]*.
- Aconsejar al paciente que KISQALI puede tomarse con o sin alimentos *[ver Dosis y vía de administración (2.1)]*.

Titular

Novartis Pharma AG, Basilea,

Suiza

Revisado oct 2022