

## PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

---

### KISQALI® RIBOCICLIB

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Kisqali® 200 mg contiene:

Ribociclib (como succinato de ribociclib 254,40 mg ) .....200 mg

Excipientes:

*Núcleo:* celulosa microcristalina 67,44 mg; hidroxipropilcelulosa 48,12 mg; crospovidona (tipo A) 42,04 mg; estearato de magnesio 14,82 mg; sílice coloidal anhidra 3,18 mg.

*Cubierta:* alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 7,828 mg; dióxido de titanio (E171) 5,377 mg; óxido de hierro negro (IC N°77499) 0,080 mg; óxido de hierro rojo (IC 77491) 0,047 mg; talco 3,44 mg; lecitina de soja 0,344 mg; goma xanthan 0,083 mg.

#### ACCIÓN TERAPEÚTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la protein-quinasa. Código ATC: L01EF02.

#### INDICACIONES

##### Cáncer de mama temprano:

Kisqali® está indicado en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento adyuvante de adultos con cáncer de mama temprano en estadio II y III, receptor hormonal (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, con alto riesgo de recurrencia.

##### Cáncer de mama avanzado o metastásico:

Kisqali® está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico, HR positivo y HER2 negativo, en combinación con:

- un inhibidor de la aromatasa (IA) como terapia endocrina inicial; o
- fulvestrant como terapia endocrina inicial o tras la progresión de la enfermedad con terapia endocrina.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### Mecanismo de acción

Ribociclib es un inhibidor selectivo de las cinasas ciclinodependientes (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*, ribociclib reduce la fosforilación de la pRb y conduce a la detención del ciclo celular en la fase G1, a una menor proliferación celular y a un fenotipo senescente en modelos derivados del cáncer de mama. *In vivo*, la monoterapia con ribociclib produjo regresiones tumorales que se correlacionaban con la inhibición de la fosforilación de la pRb en dosis que eran bien toleradas.

Estudios *in vivo* en los que se usaron modelos de xenoinjerto de tumor mamario con positividad de receptores estrogénicos derivado de pacientes, las combinaciones de ribociclib con terapias antiestrogénicas (como letrozol) produjeron una inhibición del crecimiento del tumor superior a la de las respectivas monoterapias. Cuando se administra a pacientes, el ribociclib también puede ser inmunomodulador, ya que reduce los linfocitos T reguladores y las concentraciones relativas de linfocitos T CD3+. No volvió a observarse crecimiento del tumor hasta 33 días después de haber suspendido la biterapia. Adicionalmente, se evaluó la actividad antitumoral *in vivo* de la combinación de ribociclib con fulvestrant en ratones inmunodeficientes que portaban los xenoinjertos de cáncer de mama humano ZR751 ER+. La combinación de ribociclib y fulvestrant dio como resultado una inhibición completa del crecimiento tumoral.

### **Propiedades farmacodinámicas**

En ensayos bioquímicos, ribociclib inhibe los complejos enzimáticos CDK4/ciclina-D1 y CDK6/ciclina-D3 con valores de  $CI_{50}$  (concentración que produce una inhibición del 50%) de 0,01  $\mu$ M (4,3 ng/ml) y 0,039  $\mu$ M (16,9 ng/ml), respectivamente.

En ensayos en células, ribociclib inhibe la fosforilación de la pRb dependiente de la CDK4/6 con una  $CI_{50}$  promedio de 0,06  $\mu$ M (26 ng/ml). Ribociclib detiene la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, medida por citometría de flujo, con una  $CI_{50}$  promedio de 0,11  $\mu$ M (47,8 ng/ml). Ribociclib también inhibe la proliferación celular, medida a través de la captación de bromodesoxiuridina (BrdU), con una  $CI_{50}$  de 0,8  $\mu$ M (34,8 ng/ml). Los valores similares de  $CI_{50}$  obtenidos en los ensayos de modulación de la diana, de progresión del ciclo celular y de proliferación celular confirman que el bloqueo de la fosforilación de la pRb por parte de ribociclib interrumpe directamente la transición de la fase G1 a la fase S, con la consiguiente inhibición de la proliferación celular. Ensayos realizados en diversas líneas celulares de cáncer de mama con estado conocido de receptores estrogénicos revelaron que ribociclib es más eficaz en líneas celulares con positividad de receptores estrogénicos (RE+) que en líneas celulares con negatividad de dichos receptores (RE-). En los modelos preclínicos ensayados hasta ahora, la actividad del ribociclib dependía de que la pRb estuviera inalterada.

### **Electrofisiología cardíaca**

Se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) en serie por triplicado después de administraciones únicas y en el estado estacionario para evaluar el efecto de ribociclib sobre el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado. Se realizó un análisis farmacocinético-farmacodinámico en 997 pacientes que recibieron dosis de 50 a 1200 mg de ribociclib. El análisis reveló que ribociclib prolonga, de forma dependiente de la concentración, el intervalo QTc.

En pacientes con cáncer de mama temprano, la media geométrica de la variación del intervalo QT con respecto al inicio que se calculó para la dosis inicial de 400 mg de Kisqali® en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (NSAI) fue de 10,00 ms (IC del 90%: 8,0; 11,9), a la media geométrica de la  $C_{m\acute{a}x}$  en el estado de equilibrio (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, la variación media estimada del QTcF con respecto al inicio para Kisqali® 600 mg en combinación con NSAI o fulvestrant fue de 22,00 ms (IC del 90%: 20,56; 23,44) y 23,7 ms (90% IC: 22,31; 25,08), respectivamente, en la media geométrica  $C_{m\acute{a}x}$  en el estado estacionario en comparación con 34,7 ms (IC del 90%: 31,64; 37,78) en combinación con tamoxifeno (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de ribociclib se investigó en pacientes con cáncer avanzado que habían recibido dosis diarias orales de 50 a 1200 mg. Los sujetos sanos recibieron una sola dosis oral diaria de 400 o 600 mg o dosis orales de 400 mg una vez al día de forma repetida (durante 8 días).

### **Absorción**

Tras la administración oral de KISQALI® a pacientes con tumores sólidos avanzados o con linfomas, ribociclib alcanza su concentración máxima ( $C_{\text{máx.}}$ ) en 1 a 4 horas ( $T_{\text{máx.}}$ ). La media geométrica de la biodisponibilidad absoluta del ribociclib luego de la administración de una dosis oral única de 600 mg a sujetos sanos fue del 65,8%. La exposición a ribociclib ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) aumentaba de forma ligeramente supraproporcional a la dosis en la gama posológica estudiada (50 a 1200 mg). Con la administración repetida una vez al día, el estado estacionario por lo general se alcanza al cabo de 8 días y ribociclib se acumula con una media geométrica del índice de acumulación de 2,51 (intervalo: 0,972 a 6,40).

### Efecto de los alimentos

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción de ribociclib (CMG de la  $C_{\text{máx}}$ : 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del AUC<sub>0-∞</sub>: 1,06; IC del 90%: 1,01; 1,12) (ver Interacciones).

### ***Distribución***

La unión de ribociclib a proteínas del plasma humano *in vitro* es de alrededor del 70% e independiente de la concentración (en la gama de 10-10000 ng/ml). Ribociclib se distribuye equitativamente entre los eritrocitos y el plasma, con una proporción sangre/plasma media *in vivo* de 1,04. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario ( $V_{\text{ss}}/F$ ) es de 1090 l, según el análisis farmacocinético poblacional.

### ***Biotransformación y metabolismo***

Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que 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 [<sup>14</sup>C] ribociclib a seres humanos, las vías metabólicas principales de ribociclib implican la formación de metabolitos de fase I por oxidación (desalquilación, C- y/o N- oxidación, oxidación [-2H] y combinaciones de las mismas). Los conjugados de fase II de ribociclib se forman por N-acetilación, sulfatación, conjugación con cisteína, glucosilación y glucuronidación. Ribociclib es la entidad farmacológica más importante en el plasma (43,5%). Los metabolitos circulantes principales son M13 (CCI284, obtenido por N-hidroxilación), M4 (LEQ803, obtenido por N-desmetilación) y M1 (glucurónido secundario); cada uno representa aproximadamente el 9,39%, 8,60% y 7,78% de la radioactividad total y el 21,6%, 19,8% y 17,9% de la exposición al ribociclib, respectivamente. La actividad clínica (farmacológica y toxicológica) de ribociclib se atribuye fundamentalmente al fármaco original; la contribución de los metabolitos circulantes es desdénable.

Ribociclib se metaboliza extensamente; el fármaco inalterado representa el 17,3% y el 12,1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente. El LEQ803 es un metabolito importante en los excrementos y constituye alrededor del 13,9% y 3,74% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente. Se han detectado cantidades menores de muchos otros metabolitos en las heces y la orina ( $\leq 2,78\%$  de la dosis administrada).

### ***Eliminación***

La media geométrica de la vida media efectiva en el plasma (según el índice de acumulación) es de 32,0 horas (CV del 63%) y la media geométrica de la depuración oral aparente ( $CL/F$ ), de 25,5 l/h (CV del 66%) en el estado estacionario con la dosis de 600 mg en pacientes con cáncer avanzado. La  $CL/F$  media en el estado de equilibrio estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional fue de 38,4 l/h (IC del 95%: 35,5; 41,9) con la dosis de 400 mg en pacientes con cáncer de mama temprano. La media geométrica de la vida media terminal aparente ( $T_{1/2}$ ) de ribociclib en el plasma variaba entre 29,7 y 54,7 horas, y la media geométrica de la  $CL/F$  de ribociclib, entre 39,9 y 77,5 l/h con la dosis de 600 mg en sujetos sanos de diversos estudios.

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 [14C] ribociclib, el 91,7% de la dosis radioactiva total administrada se recuperaba en 21 días, mayormente en las heces (69,1%) y en menor grado en la orina (22,6%).

### ***Linealidad/ no linealidad***

La exposición al ribociclib ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) aumenta de forma ligeramente supraproporcional a la dosis en el rango posológico de 50 a 1200 mg tras administraciones únicas o repetidas. Este análisis está limitado por el tamaño de muestra pequeño de la mayoría de las cohortes posológicas; la mayor parte de los datos provienen de la cohorte de 600 mg.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Disfunción renal***

El efecto de la función renal en la farmacocinética de ribociclib también se evaluó en un estudio de insuficiencia renal en sujetos sin cáncer, que incluyó 14 sujetos con función renal normal (tasa de filtración glomerular absoluta (FGa)  $\geq 90$  ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal leve (FGa 60 a  $< 90$  ml/min), 6 sujetos con insuficiencia renal moderada (FGa 30 a  $< 60$  ml/min), 7 sujetos con insuficiencia renal grave (FGa 15 a  $< 30$  ml/min) y 3 sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) (FGa  $< 15$  ml/min) a una dosis oral única de 400 mg / día de ribociclib.

En los sujetos con insuficiencia renal normal, leve, moderada, grave y ESRD, la media geométrica  $AUC_{\text{inf}}$  (% geométrico CV, n) fue de 4100 ng\*h/ml (53,2%; 14), 6650 ng\*h/ml (36,4%; 8), 7960 ng\*h/ml (45,8%; 6), 10900 ng\*h/ml (38,1%; 7), 13600 ng\*h/ml (20,9%; 3), respectivamente, y  $C_{\text{máx}}$  (% geométrico CV, n) fue de 234 ng/ml (58,5%; 14), 421 ng/ml (31,6%; 8), 419 ng/ml (30,3%, 6), 538 ng/ml (43,3%, 7), 593 ng/ml (11,3%; 3), respectivamente.

$AUC_{\text{inf}}$  aumentó a 1,62 veces, 1,94 veces y 2,67 veces, y la  $C_{\text{máx}}$  aumentó a 1,80 veces, 1,79 veces y 2,30 veces en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, en relación con la exposición en sujetos con insuficiencia renal normal. La diferencia de veces para los sujetos con ESRD no se calculó debido al pequeño número de sujetos (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal leve o moderada. El efecto de la función renal en la farmacocinética de ribociclib también se evaluó en pacientes con cáncer. Según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 438 pacientes con cáncer avanzado y con función renal normal ( $[FGe] \geq 90$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), 488 pacientes con disfunción renal leve ( $FGe$  60 a  $< 90$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) y 113 pacientes con disfunción renal moderada ( $FGe$  30 a  $< 60$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), la disfunción renal leve o moderada no afecta la exposición a ribociclib. Además, en un análisis de subgrupos de datos farmacocinéticos procedentes de los estudios de pacientes con cáncer avanzado después de la administración oral de 600 mg de ribociclib como dosis única o repetida (MONALEESA-7, CLEE011X2101 y CLEE011X2107), el AUC y  $C_{\text{máx}}$  de ribociclib después de una dosis única o en estado estable en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, fueron comparables a los pacientes con función renal normal, lo que sugiere que no hay un efecto clínicamente significativo de insuficiencia renal leve o moderada en la exposición a ribociclib (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). Un análisis por subgrupos de los datos farmacocinéticos obtenidos en el estudio O12301C sobre cáncer de mama temprano tampoco reveló ningún efecto clínicamente significativo de la disfunción renal leve o moderada sobre la exposición al ribociclib en el estado de equilibrio después de administrar por vía oral 400 mg de ribociclib en dosis repetidas.

#### ***Disfunción hepática***

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). En cambio, en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh) se requiere un ajuste posológico y se recomienda una dosis inicial de 400 mg. Según un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática, la disfunción hepática leve no afecta la exposición a ribociclib. La exposición media a ribociclib aumentó a menos del doble en pacientes con disfunción hepática moderada (CMG: 1,44 en el caso de la  $C_{\text{máx}}$ ; 1,28 en el caso del  $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) o severa (CMG: 1,32 en el caso de la  $C_{\text{máx}}$ ; 1,29 en el caso del  $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ). Un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 160 pacientes con cáncer avanzado 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 la disfunción hepática (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). En el estudio O12301C sobre cáncer de mama temprano no se observó un aumento evidente de la exposición al ribociclib en pacientes con disfunción hepática leve.

### *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 clínicamente significativos en la exposición sistémica de ribociclib que pudiesen exigir un ajuste de la dosis.

### Pacientes mayores de 65 años

De las 2549 pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron Kisqali® en el estudio de fase III (NATALEE, grupo de ribociclib más un IA), 407 (16,0%) eran mayores de 65 años.

De las 334 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali® en el estudio de fase III (MONALEESA 2, en el grupo de ribociclib + letrozol), 150 (44,9%) eran mayores de 65 años y 35 (10,5%), mayores de 75 años. De las 483 pacientes que recibieron Kisqali® en el estudio de fase III (MONALEESA3, en el grupo de ribociclib + fulvestrant), 226 pacientes (46,8%) tenían  $\geq 65$  años de edad y 65 pacientes (13,5%) tenían  $\geq 75$  años de edad. No se han observado diferencias en la seguridad o la eficacia de Kisqali® entre tales pacientes y las pacientes más jóvenes (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

### **Interacciones**

***Inhibidores potentes de la CYP3A:*** Se efectuó un estudio de interacción de ribociclib con el ritonavir (un inhibidor potente de la CYP3A) en sujetos sanos. Ritonavir (administrado en dosis de 100 mg dos veces al día durante 14 días) hizo que la  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  fueran 1,7 y 3,2 veces mayores, respectivamente, tras la administración de una sola dosis de 400 mg de ribociclib, en comparación con la administración de ribociclib solo. La  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{\text{últ}}$  de LEQ803 (un importante metabolito de ribociclib, que representa menos del 10% de la exposición al compuesto original) disminuyeron en un 96% y un 98%, respectivamente. Las simulaciones con un modelo farmacocinético fisiológico (FCF) con ritonavir coadministrado (100 mg dos veces al día) permitieron estimar que la  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  del ribociclib (400 mg una vez al día) en el estado de equilibrio eran 1,47 y 1,84 veces mayores, respectivamente, en pacientes con cáncer de mama temprano y 1,29 y 1,47 veces mayores, respectivamente, en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico.

Las simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que un inhibidor moderado de la CYP3A4 (eritromicina) puede multiplicar la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de ribociclib 400mg administrado en el estado de equilibrio por 1,13 y 1,23, respectivamente, en pacientes con cáncer de mama temprano y por 1,08 y 1,13, respectivamente, en pacientes con cáncer de mama avanzado (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES Interacciones).

**Inductores potentes de la CYP3A:** Se efectuó un estudio de interacción de ribociclib con la rifampicina (un inductor potente de la CYP3A) en sujetos sanos. En comparación con ribociclib solo, la rifampicina (administrada en dosis de 600 mg una vez al día durante 14 días) disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  y el  $AUC_{\text{inf}}$  de ribociclib en un 81% y un 89%, respectivamente, tras la administración de una sola dosis de 600 mg de ribociclib. La  $C_{\text{máx}}$  de LEQ803 aumentó en una proporción de 1,7 y el  $AUC_{\text{inf}}$  de LEQ803 disminuyó en un 27%.

Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que un inductor moderado de la CYP3A (efavirenz) puede disminuir la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de ribociclib administrado en dosis única en un 45% y un 69%, respectivamente, en pacientes con cáncer de mama temprano, y en un 37% y un 60%, respectivamente, en pacientes con cáncer de mama avanzado (ver PRECAUCIONES Interacciones).

**Enzimas del citocromo P450 (sustratos de CYP3A4 y CYP1A2):** Se llevó a cabo un estudio combinado de interacción farmacológica con midazolam (sustrato sensible de la CYP3A4) y cafeína (sustrato sensible de la CYP1A2) en sujetos sanos. Dosis múltiples de ribociclib (400 mg una vez al día durante 8 días) aumentaron la  $C_{\text{máx}}$  y el  $AUC_{\text{inf}}$  del midazolam en proporción de 2,1 y 3,8, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo y de cafeína sola. Simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos revelan que una dosis de 600 mg de ribociclib puede aumentar la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC del midazolam en una proporción de 2,4 y 5,2 veces, respectivamente. Los efectos de dosis múltiples de ribociclib sobre la cafeína fueron mínimos: la  $C_{\text{máx}}$  disminuyó en un 10% y el  $AUC_{\text{inf}}$  aumentó ligeramente, en un 20%. Simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos solo indican efectos inhibidores mínimos en sustratos de la CYP1A2 con la dosis de 600 mg de ribociclib (ver PRECAUCIONES Interacciones).

Ribociclib carece de capacidad para inhibir las isoformas CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 y no produce una inhibición cronodependiente evidente de las enzimas CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6 en concentraciones de interés clínico. Tampoco se ha observado una inducción de las formas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A4 *in vitro* en las concentraciones de interés clínico (ver PRECAUCIONES Interacciones).

**Agentes que elevan el pH gástrico:** Ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). 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 de ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES Interacciones).

**Letrozol:** Datos de ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama y un análisis farmacocinético poblacional no han evidenciado interacciones farmacológicas entre ribociclib y letrozol tras la coadministración de ambos fármacos.

**Exemestano:** Datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama no evidenció una interacción farmacológica clínicamente relevante entre ribociclib y exemestano, tras la coadministración de ambos fármacos.

**Anastrozol:** 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.

**Fulvestrant:** Datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de fulvestrant en la exposición a ribociclib después de la administración concomitante de los fármacos.

**Tamoxifeno:** Datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que la exposición al tamoxifeno aumentó aproximadamente 2 veces después de la administración concomitante de ribociclib y tamoxifeno.

**Efecto de ribociclib sobre transportadores:** Evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali® tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias gp-P, OATP1B1/B3, OCT1 y MATE2K. Kisqali® puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones (ver PRECAUCIONES Interacciones).

**Efecto de transportadores sobre ribociclib:** Datos *in vitro* indican que es poco probable que el transporte mediado por gp-P y BCRP afecte el grado de absorción oral de ribociclib cuando este se administra en dosis terapéuticas. Ribociclib no es un sustrato para los transportadores de captación hepática OATP1B1 / 1B3 o OCT-1 *in vitro* (ver PRECAUCIONES Interacciones).

## Ensayos clínicos

### Estudio CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali® se evaluó en un estudio clínico de fase III aleatorizado, sin enmascaramiento y multicéntrico, como tratamiento de mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas, y de varones, con cáncer de mama temprano RH+ y HER2– en estadio anatómico II o III, con independencia del estado ganglionar, combinado con un IA (letrozol o anastrozol) en comparación con el IA solo. Las pacientes en estadio IIA sin afectación ganglionar presentaban un tumor de Grado 2 con un perfil genómico de alto riesgo o un Ki67  $\geq 20\%$  o un tumor de grado 3. Las mujeres premenopáusicas y los varones también recibieron goserelina. Mediante el uso de criterios tumorales y ganglionares (TN, *tumour and node criteria*), NATALEE incluyó a pacientes con cualquier afectación ganglionar, o en ausencia de afectación ganglionar, a pacientes con un tamaño tumoral  $>5$  cm o con un tumor de 2-5 cm de Grado 2 (y alto riesgo genómico o Ki67  $\geq 20\%$ ) o Grado 3.

Un total de 5101 pacientes, incluidos 20 varones, fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir ya sea Kisqali® (400 mg) con un IA ( $n = 2549$ ) o solo el IA ( $n = 2552$ ). La asignación aleatoria al tratamiento se estratificó en función del estadio anatómico (grupo II [ $n = 2154$  (42,2%)] frente al grupo III [ $n = 2947$  (57,8%)]), el tratamiento previo (quimioterapia adyuvante o neoadyuvante Sí [ $n = 4432$  (86,9%)] frente a No [ $n = 669$  (13,1%)]), el estado menopáusico (mujeres premenopáusicas y varones [ $n = 2253$  (44,2%)] frente a mujeres posmenopáusicas [ $n = 2848$  (55,8%)] y región (Norteamérica/Europa occidental/Oceanía [ $n = 3128$  (61,3%)] frente al resto del mundo [ $n = 1973$  (38,7%)]). Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los dos grupos del estudio. Kisqali® se administró por vía oral en dosis de 400 mg una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, en combinación con 2,5 mg de letrozol o 1 mg de anastrozol por vía oral una vez al día durante 28 días; la goserelina se administró en dosis de 3,6 mg como implante subcutáneo inyectable el día 1 de cada ciclo de 28 días. El tratamiento con Kisqali® continuó hasta que se completaron 3 años de tratamiento desde la fecha de aleatorización (aproximadamente 39 ciclos).

La mediana de edad de las pacientes que participaron en el estudio era de 52 años (intervalo: de 24 a 90). El 15,2% de las pacientes eran mayores de 65 años, y 123 pacientes (2,4%) eran mayores de 75 años. Participaron pacientes de raza blanca (73,4%), asiática (13,2%) y negra o afroamericana (1,7%). Todas las pacientes presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG. El 88,2% de las pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica neoadyuvante o adyuvante y el 71,1% de ellas, tratamiento antihormonal neoadyuvante o adyuvante antes de su ingreso en el estudio.

### Análisis principal

El criterio de valoración principal del estudio NATALEE fue la supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEi).

La SSEi se definió como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el primer episodio de: recidiva local invasiva de la mama, recidiva regional invasiva, recidiva a distancia, muerte (por cualquier causa), cáncer de mama invasivo contralateral o segundo cáncer primario invasivo no mamario (excluidos los carcinomas basocelulares y epidermoides de la piel).

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SSEi (HR: 0,748 [IC del 95%: 0,618; 0,906]; valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral = 0,0014) en pacientes tratadas con Kisqali® más un IA en comparación con el IA solo. Se calculó que el riesgo de eventos durante el período de SSEi se reducía un 25,2% en las pacientes tratadas con la combinación de Kisqali® más un IA. La tasa de SSEi a los 36 meses fue del 90,4% (IC del 95%: 88,6%; 91,9%) en las pacientes que recibieron Kisqali® más un IA y del 87,1% (IC del 95%: 85,3%; 88,8%) en las que recibieron solo el IA (Tabla 1). La mediana de duración del tratamiento en el momento del análisis principal de la SSEi fue de aproximadamente 30 meses, y la mediana del tiempo de seguimiento de la SSEi fue de 27,7 meses en los dos grupos de estudio. Se observaron resultados concordantes en los principales subgrupos de estadio anatómico, estado menopáusico y región (Figura 2). En el momento del análisis de la SSEi, la supervivencia global (SG) estaba inmadura. Un total de 134 pacientes (2,7%) habían fallecido (60/2524 en el grupo del ribociclib frente a 74/2444 en el grupo del IA solo, HR 0,759).

Los cocientes de riesgos instantáneos (HR) derivados de un análisis preespecificado por subgrupos favorecen al grupo de Kisqali® más un IA, lo cual denota un beneficio para las pacientes, con independencia de la edad, la raza o la quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes o neoadyuvantes previas.

En la Tabla 1 se resumen los datos de SSEi y en la Figura 1 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de la SSEi.

**Tabla 1 - Estudio NATALEE (O12301C) – Resultados de eficacia principales (SSEi) según la evaluación del investigador (fecha límite: 11 de enero de 2023)**

	Kisqali® más un IA* N = 2549	IA N = 2552
<b>Supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEi<sup>a</sup>)</b>		
Número de pacientes con un evento (n, %)	189 (7,4%)	237 (9,3%)
HR (IC del 95%)	0,748 (0,618; 0,906)	
Valor de p <sup>b</sup>	0,0014	
SSEi al cabo de 36 meses (%; IC del 95%)	90,4 (88,6; 91,9)	87,1 (85,3; 88,8)

IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes.

<sup>a</sup> La SSEi se define como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el primer episodio de: recaída locoregional, recaída a distancia, cáncer de mama invasivo ipsilateral y contralateral, segundo cáncer primario invasivo no mamario o muerte por cualquier causa.

<sup>b</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

\* Letrozol o anastrozol.



Figura 1 - Estudio NATALEE (O12301C) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSEi según la evaluación del investigador (fecha límite: 11 de enero de 2023)

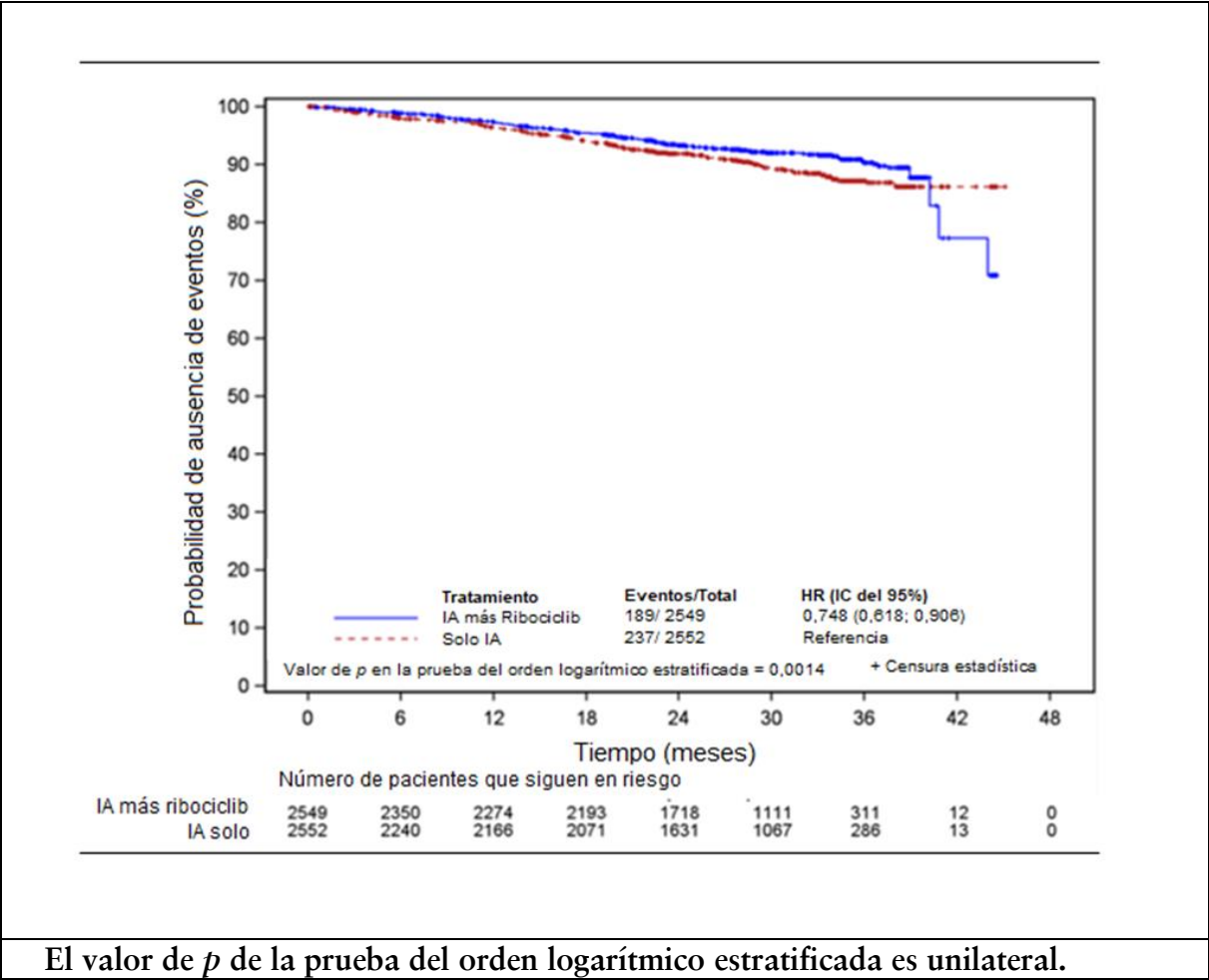
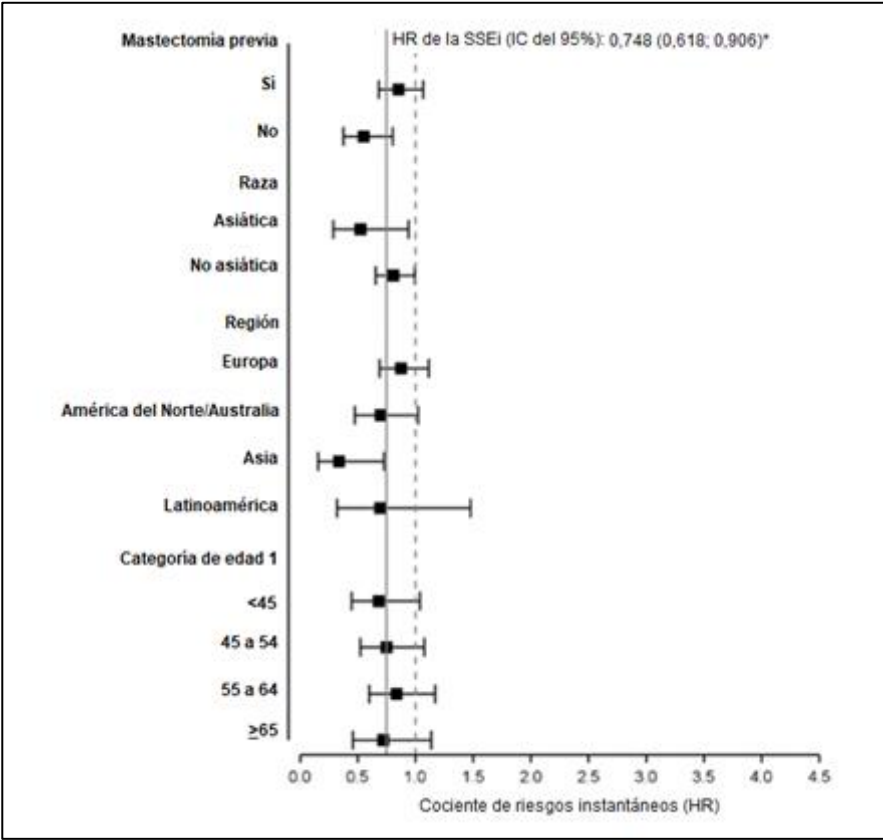
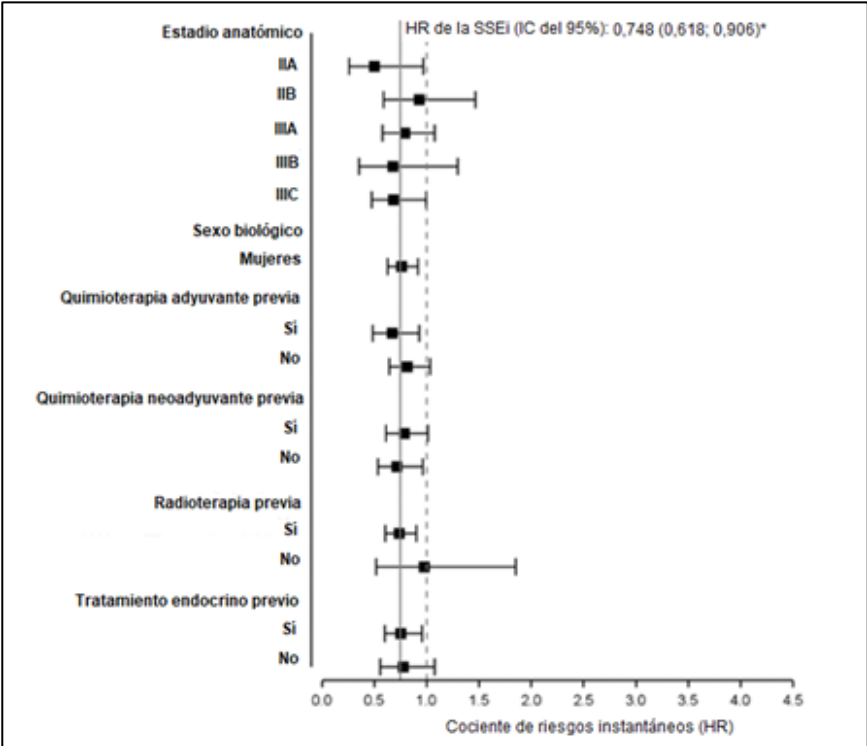
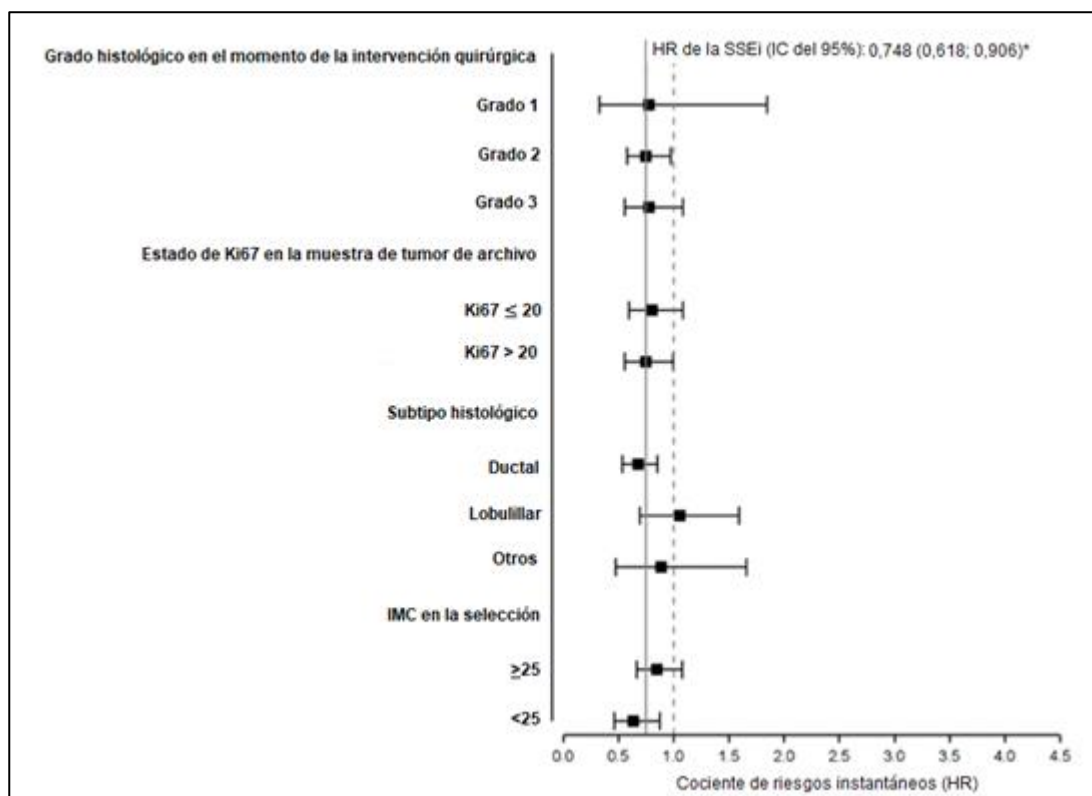
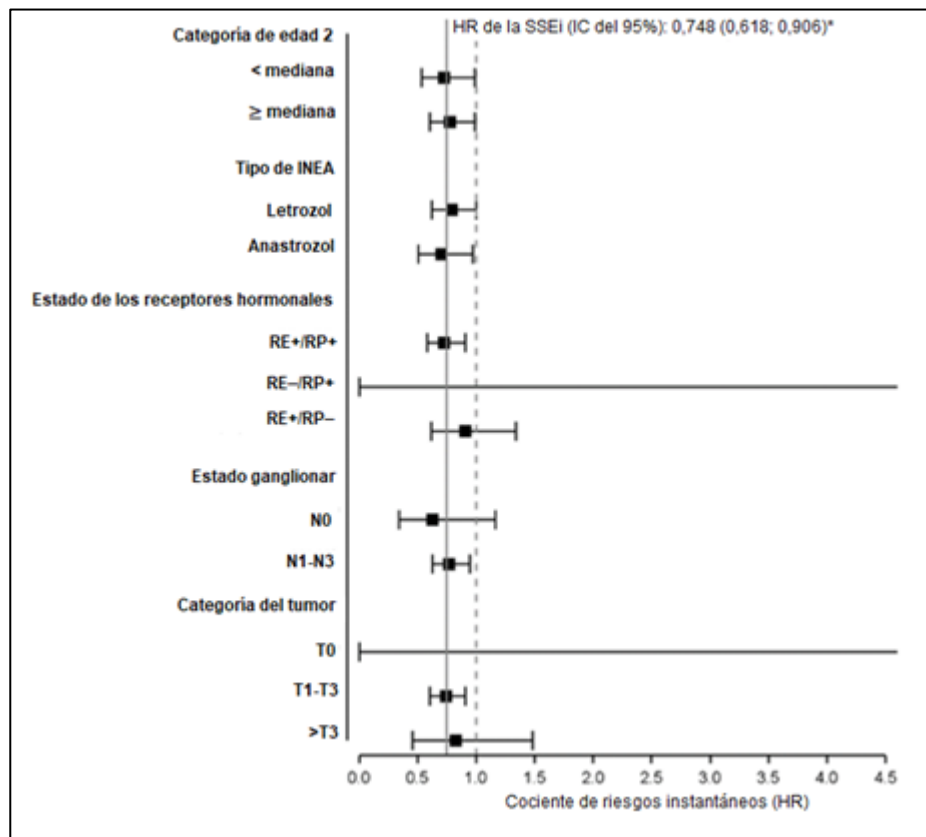


Figura 2 - Estudio NATALEE (O12301C) - Diagrama de bosque de la SSEi en el análisis por subgrupos según la evaluación del investigador (fecha límite: 11 de enero de 2023)





Hubo 159 (6,2%) eventos durante la supervivencia sin recidiva (SSR) en el grupo de Kisqali® más un IA contra 207 (8,1%) eventos en el grupo del IA solo (HR = 0,719; IC del 95%: [0,584; 0,884]).

Hubo 167 (6,6%) eventos durante la supervivencia sin enfermedad a distancia en el grupo de Kisqali® más un IA contra 212 (8,3%) en el grupo del IA solo (HR = 0,739; IC del 95%: [0,603; 0,905]).

Después de 36 meses de tratamiento, la variación con respecto al inicio de la puntuación en la subescala de función física y la puntuación en la escala de estado general de salud/CdV, evaluadas mediante el cuestionario QLQC30 de la EORTC en el grupo de Kisqali® más un IA, fue comparable a la observada en el grupo del IA solo. No hubo diferencias clínicamente significativas ( $\geq 10$  puntos) entre los grupos de tratamiento en ninguno de los dominios funcionales del cuestionario QLQ-C30 de la EORTC.

**Tabla 2 - Estudio NATALEE (O12301C) – Resultados de eficacia (SSR, SSED) según la evaluación del investigador (fecha límite: 11 de enero de 2023)**

	Kisqali® más un IA (N = 2549)	IA (N = 2552)
Supervivencia sin recidiva (n, %)	159 (6,2%)	207 (8,1%)
HR (IC del 95%)	0,719 (0,584; 0,884)	
Supervivencia sin enfermedad a distancia (n, %)	167 (6,6%)	212 (8,3%)
HR (IC del 95%)	0,739 (0,603; 0,905)	

#### **Análisis final de la SSEi**

En la Tabla 3 y la Figura 3 **Error! Reference source not found.** se presenta el análisis final de la SSEi (fecha límite: 21 de julio de 2023), realizado al cabo de aproximadamente 6,3 meses de seguimiento adicional. Los datos de SG siguen siendo inmaduros. Un total de 172 pacientes (3,5%) habían fallecido (83/2525 en el grupo del ribociclib frente a 89/2442 en el grupo del IA solo, HR = 0,892). La mediana de duración del tratamiento en el momento del análisis final de la SSEi fue de aproximadamente 30 meses y la mediana del tiempo de seguimiento de la SSEi fue de 33,3 meses en los dos grupos de estudio.

**Tabla 3 - Estudio NATALEE (O12301C) - Resultados finales de eficacia (SSEi) según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 21 de julio de 2023)**

	Kisqali® más un IA* N = 2549	IA N = 2552
<b>Supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEi<sup>a</sup>)</b>		
Número de pacientes con un evento (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
HR (IC del 95%)	0,749 (0,628; 0,892)	
Valor de p <sup>b</sup>	0,0006	
SSEi al cabo de 36 meses (%; IC del 95%)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)

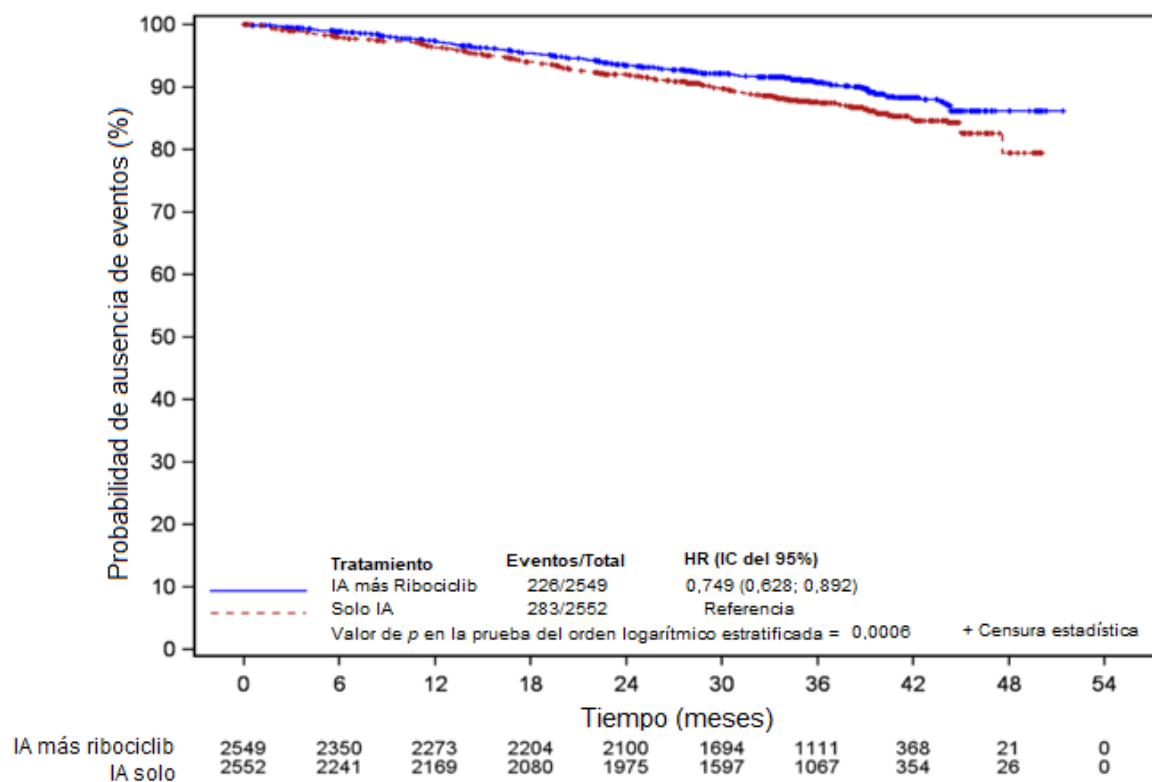
IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes.

<sup>a</sup> La SSEi se define como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el primer episodio de: recaída locorregional, recaída a distancia, cáncer de mama invasivo ipsilateral y contralateral, segundo cáncer primario invasivo no mamario o muerte por cualquier causa.

<sup>b</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

\* Letrozol o anastrozol.

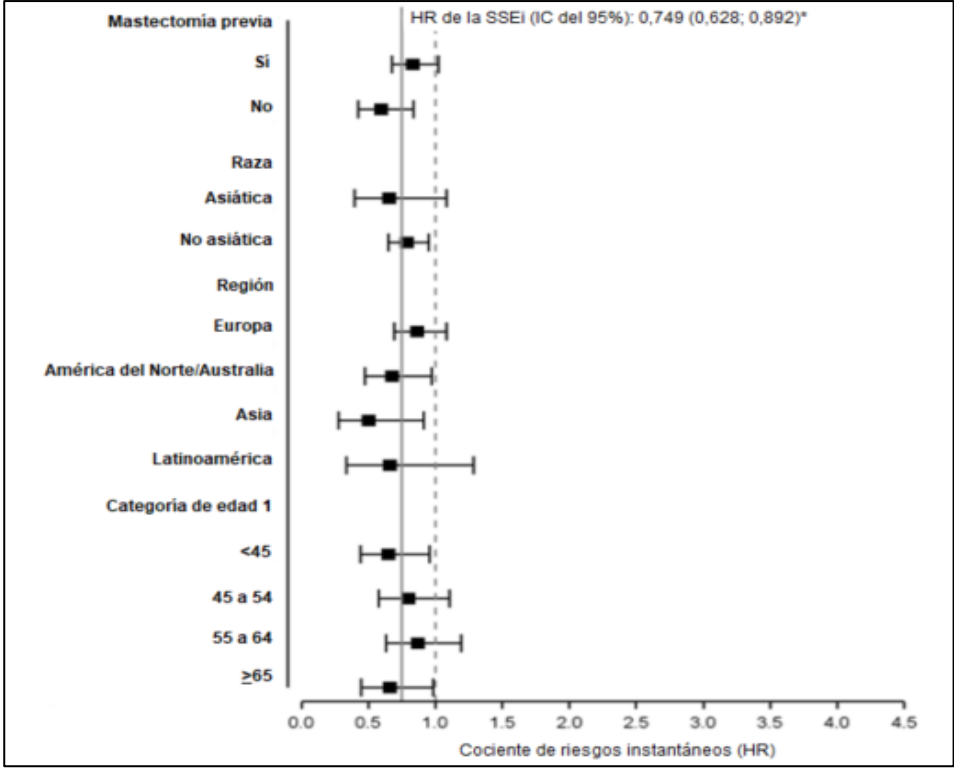
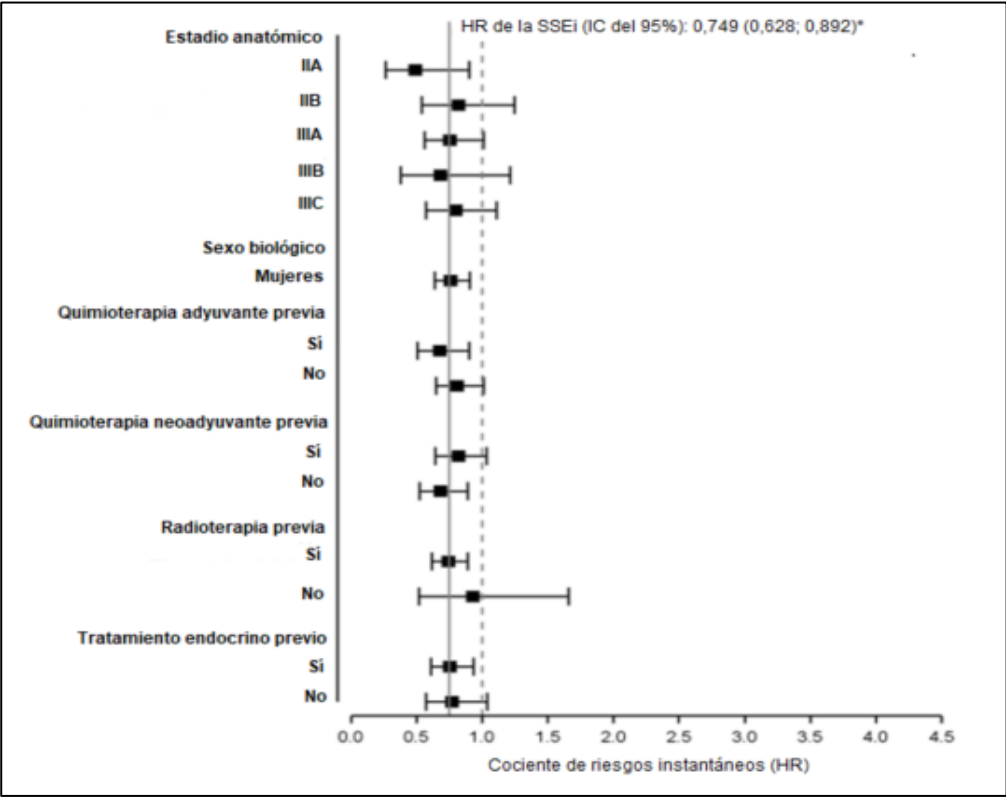
**Figura 3 - Estudio NATALEE (O12301C) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSEi según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 21 de julio de 2023)**

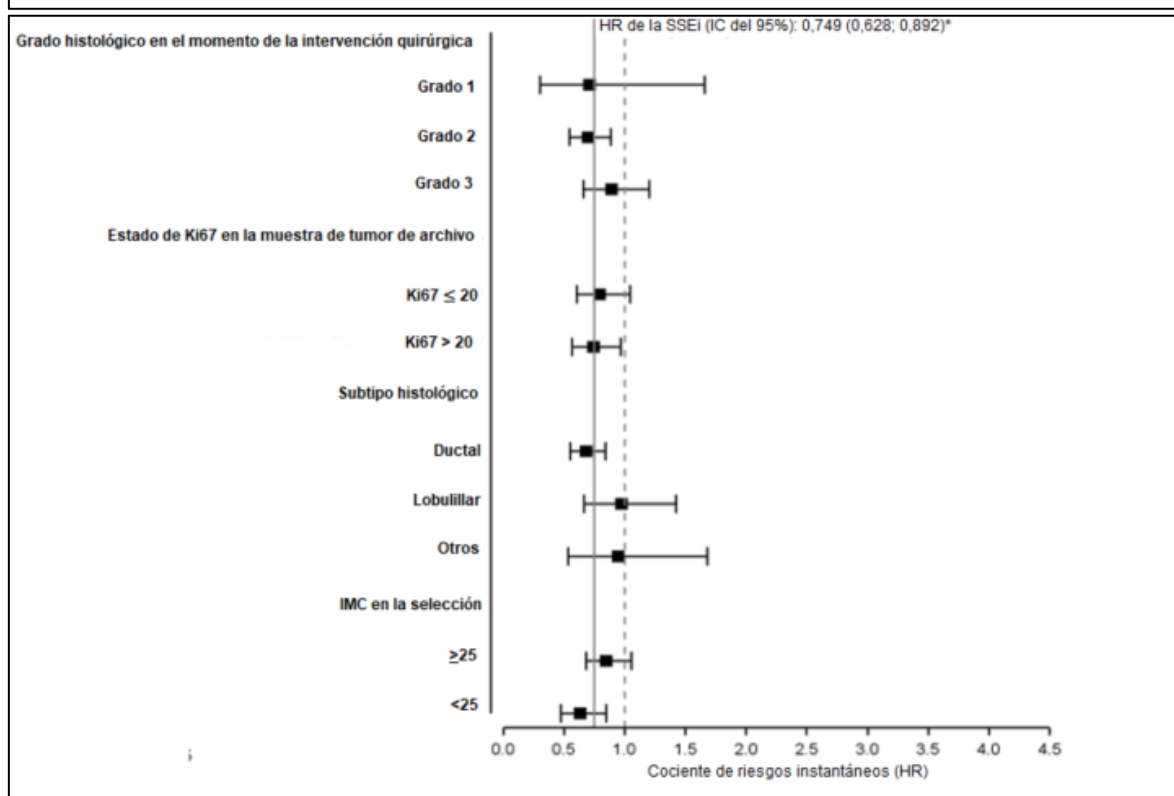
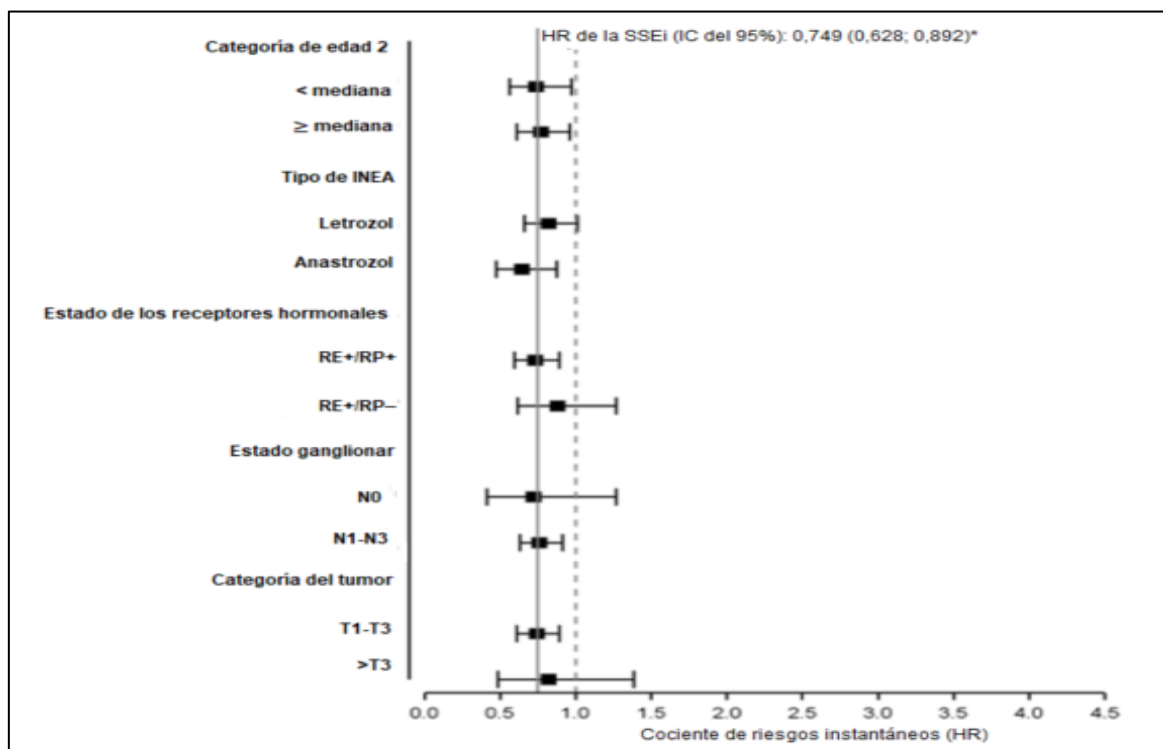


IA: inhibidor de la aromatasa.

El valor de  $p$  de la prueba del orden logarítmico estratificada es unilateral.

**Figura 4 - Estudio NATALEE (O12301C) - Diagrama de bosque de la SSEi en el análisis por subgrupos según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 21 de julio de 2023)**





En la Tabla 4 se presentan los resultados actualizados de la SSR y la SSEd obtenidos después del análisis final de la SSEi.

Tabla 4 - Estudio NATALEE (O12301C) - Resultados de eficacia (SSR, SSEd) según la evaluación del investigador (fecha límite: 21 de julio de 2023)

	Kisqali® más un IA (N = 2549)	IA (N = 2552)
<b>Supervivencia sin recidiva (n, %)</b>	<b>192 (7,5%)</b>	<b>248 (9,7%)</b>
HR (IC del 95%)	0,727 (0,602; 0,877)	
<b>Supervivencia sin enfermedad a distancia (n, %)</b>	<b>204 (8,0%)</b>	<b>256 (10%)</b>
HR (IC del 95%)	0,749 (0,623; 0,900)	

### Estudio CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali® se evaluó en combinación con letrozol en un estudio clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo (+ letrozol), en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas aquejadas de cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de HER2 que no habían recibido tratamiento previo contra el cáncer avanzado.

Un total de 668 pacientes fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali® (600 mg) + letrozol (n = 334) o de placebo + letrozol (n = 334) y fueron estratificadas de acuerdo a la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares (Sí [n = 292 {44%}] frente a No [n = 376 {56%}]). Las características demográficas y patológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos de estudio. Kisqali® se administró por vía oral en dosis diarias de 600 mg durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, en combinación con letrozol en dosis diarias de 2,5 mg durante 28 días. No se permitió que las pacientes cambiaran del grupo del placebo al de Kisqali® durante el estudio ni tras la progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de las pacientes que participaron en el estudio era de 62 años (intervalo: 23 a 91). El 44,2% de las pacientes eran de 65 años de edad, incluyendo 69 pacientes (10,3%) de 75 años de edad y mayores. Participaron pacientes de raza blanca (82,2%), asiática (7,6%) y negra (2,5%). Todas las pacientes presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG (Grupo Cooperativo Oncológico del Este de los EE.UU.). El 46,6% de las pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica neoadyuvante o adyuvante y el 51,3% de ellas, tratamiento antihormonal neoadyuvante o adyuvante antes de su ingreso al estudio. El 34,1% de las pacientes sufrían de cáncer metastásico *de novo*. El 22,0% de ellas presentaban solo afectación ósea y el 58,8%, afectación visceral.

### Análisis primario

El criterio de valoración primario del estudio se cumplió en el análisis intermedio planificado que se realizó tras observar el 80% de los eventos de interés durante el período de supervivencia sin progresión (SLP) aplicando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), tomando como base la evaluación del investigador en la población completa (todas las pacientes aleatorizadas) y una evaluación radiológica central independiente y enmascarada que confirmó los resultados.

Los resultados de eficacia mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en las pacientes que recibieron Kisqali® + letrozol en comparación con las que recibieron placebo + letrozol en la población completa de análisis (PCA) (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,556; IC del 95%: 0,429; 0,720; valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral = 0,00000329), con una reducción estimada del riesgo de progresión del 44% en las pacientes tratadas con la combinación de Kisqali® + letrozol. A la fecha del análisis primario no se había alcanzado la mediana de SLP en el grupo de Kisqali® + letrozol (IC del 95%: 19,3; valor no estimado). La mediana de SLP fue de 14,7 meses (IC del 95%: 13,0; 16,5) en el grupo de placebo + letrozol. Se obtuvieron resultados concordantes en los subgrupos de edad, raza, quimioterapia u hormonoterapia adyuvante o neoadyuvante previa, afectación hepática o pulmonar o enfermedad metastásica únicamente en los huesos (Figura 7).



En la Tabla 5 se resumen los datos de SLP y en la Figura 5 se presentan las curvas de Kaplan-Meier. Los resultados de SLP fundados en la evaluación radiológica central enmascarada e independiente fueron acordes a los resultados de eficacia principales basados en la evaluación realizada por el investigador (HR: 0,592; IC del 95%: 0,412; 0,852). El valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral fue de 0,002.

No se observaron diferencias relevantes en el estado general de la salud o la calidad de vida entre el grupo de Kisqali® + letrozol y el del placebo + letrozol.

Una actualización más completa acerca de los datos de eficacia está descripta en la Tabla 6 y Figura 6. La mediana de SLP fue de 25,3 meses (95% IC: 23,0; 30,3) para los pacientes tratados con Kisqali® + letrozol y de 16,0 meses (95% IC: 13,4; 18,2) para los pacientes que recibieron placebo + letrozol. El 54,7% de los pacientes que recibieron Kisqali® + letrozol mostraron un tiempo libre de progresión estimado de 24 meses, en comparación con 35,9% del grupo que recibió placebo + letrozol.

Los cocientes de riesgos instantáneos derivados del análisis preespecificado por subgrupos favorecen al grupo de Kisqali® + letrozol, lo cual denota un beneficio para las pacientes con independencia de la edad, la raza, la quimioterapia u hormonoterapia adyuvante o neoadyuvante previa, la presencia de afectación hepática o pulmonar o solo de metástasis óseas.

**Tabla 5 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia principales (SLP) según la evaluación del investigador (fecha límite: 29 de enero de 2016)**

	Kisqali® + letrozol N = 334	Placebo + letrozol N = 334
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana de SLP [meses] (IC del 95%)	NE (19,3; NE)	14,7 (13,0; 16,5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,556 (0,429; 0,720)	
Valor de p <sup>a</sup>	0,00000329	

IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes; NE: no se puede estimar.

<sup>a</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

**Tabla 6 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia principales (SLP) según la evaluación del investigador (fecha límite: 2 de enero de 2017)**

	Kisqali® + letrozol N = 334	Placebo + letrozol N = 334
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana de SLP [meses] (IC del 95%)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,568 (0,457; 0,704)	
Valor de p <sup>a</sup>	9,63 x 10 <sup>-8</sup>	

IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes.

<sup>a</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

Figura 5 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 29 de enero de 2016)

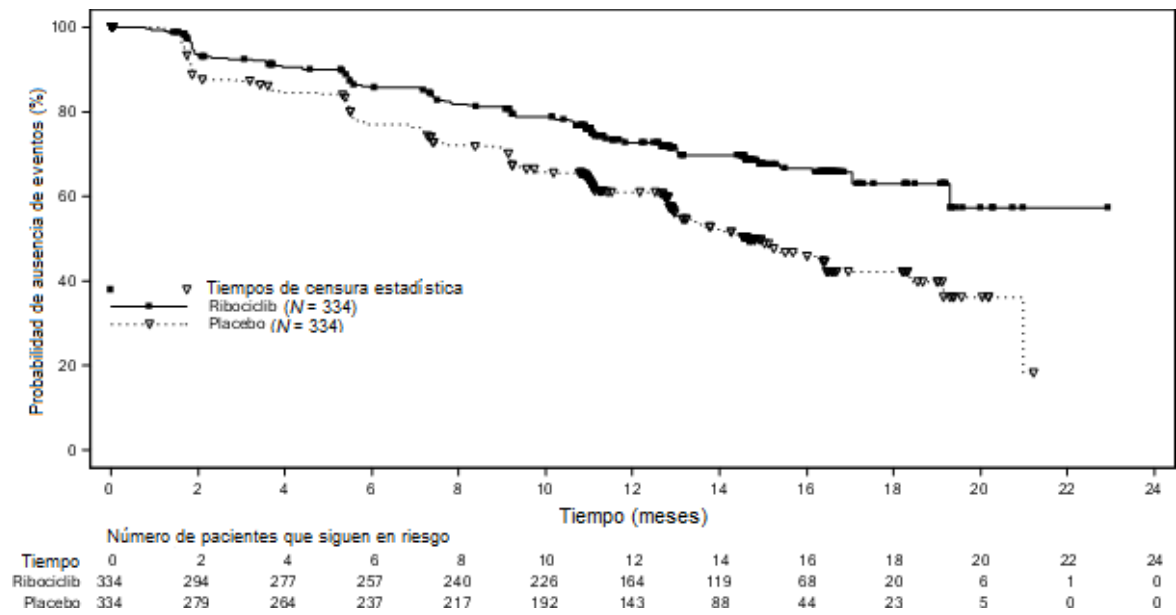


Figura 6 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 2 de enero de 2017)

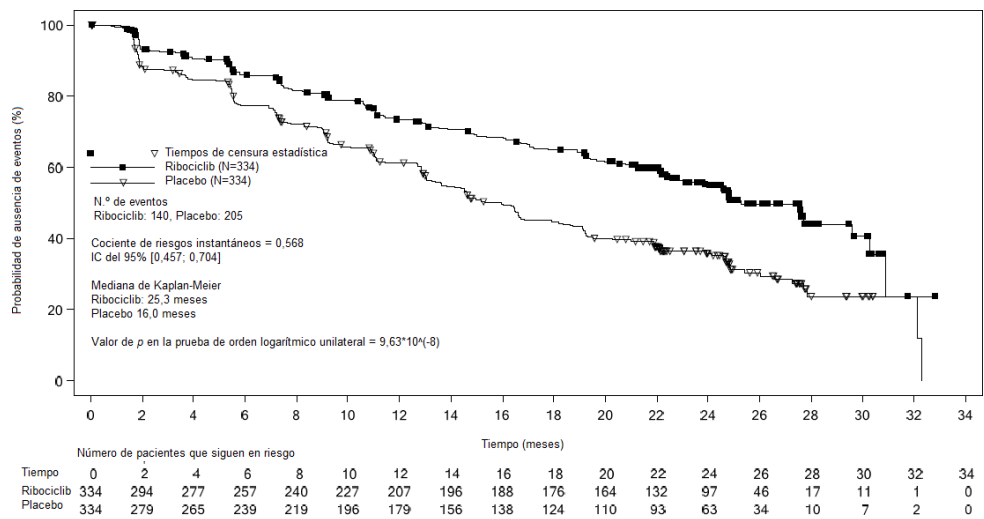
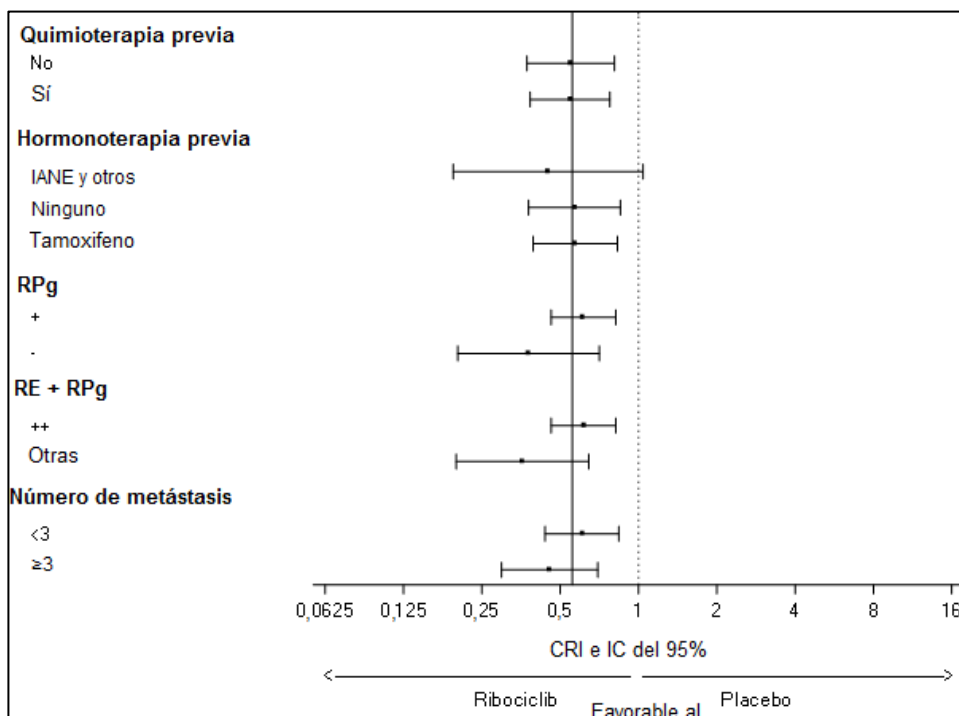
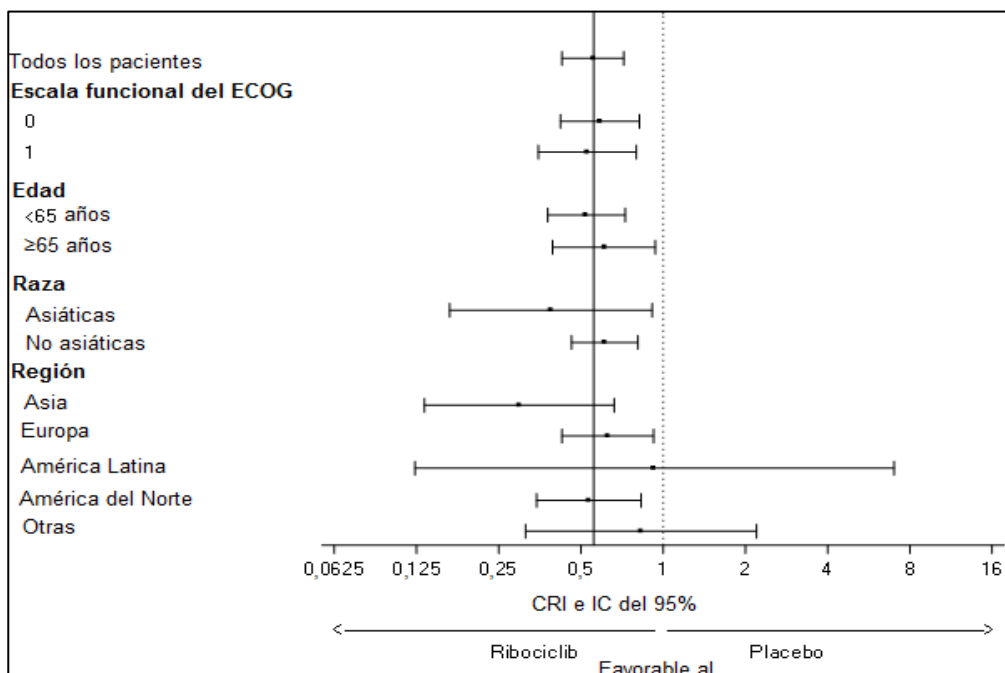
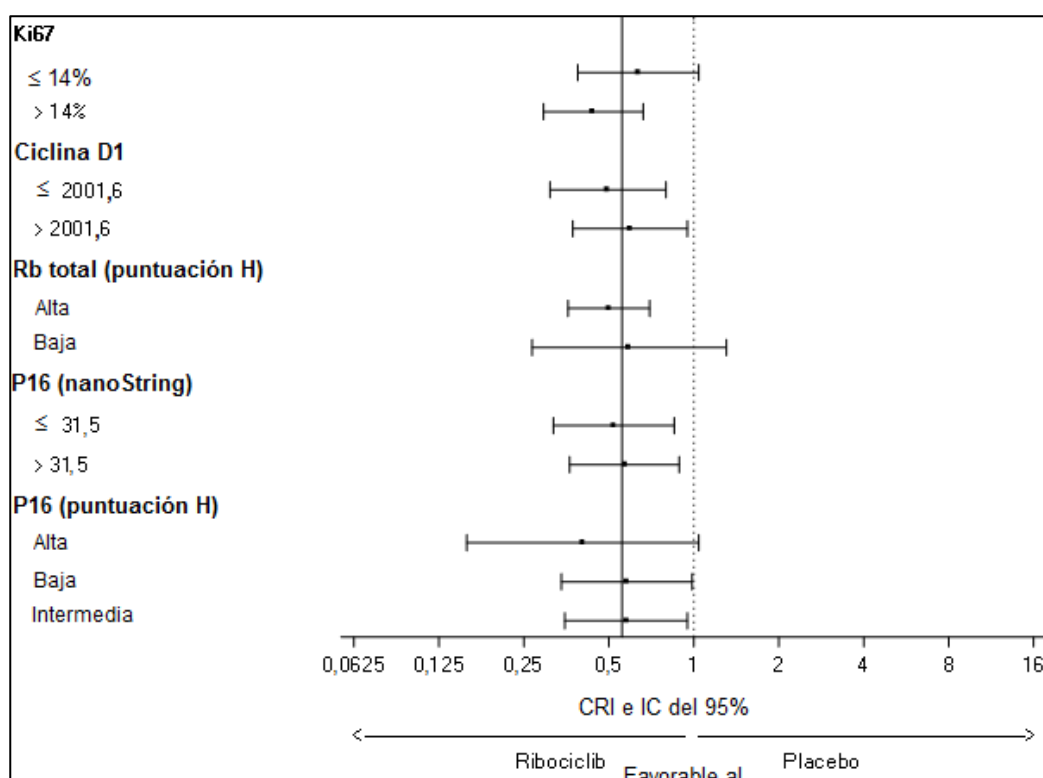
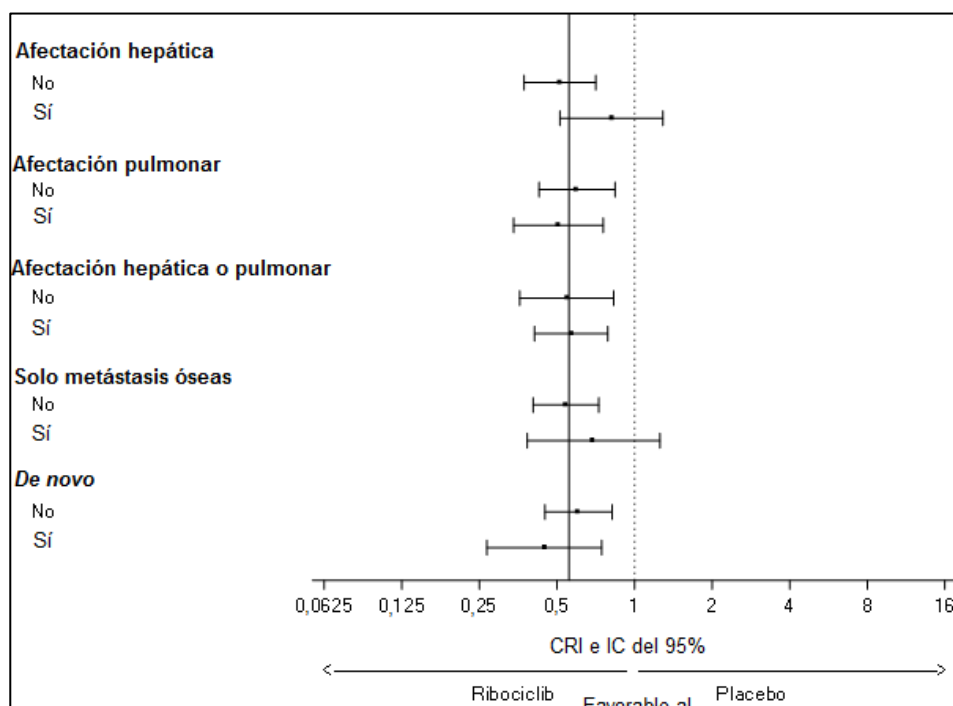


Figura 7 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Diagrama de bosque de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 29 de enero de 2016)

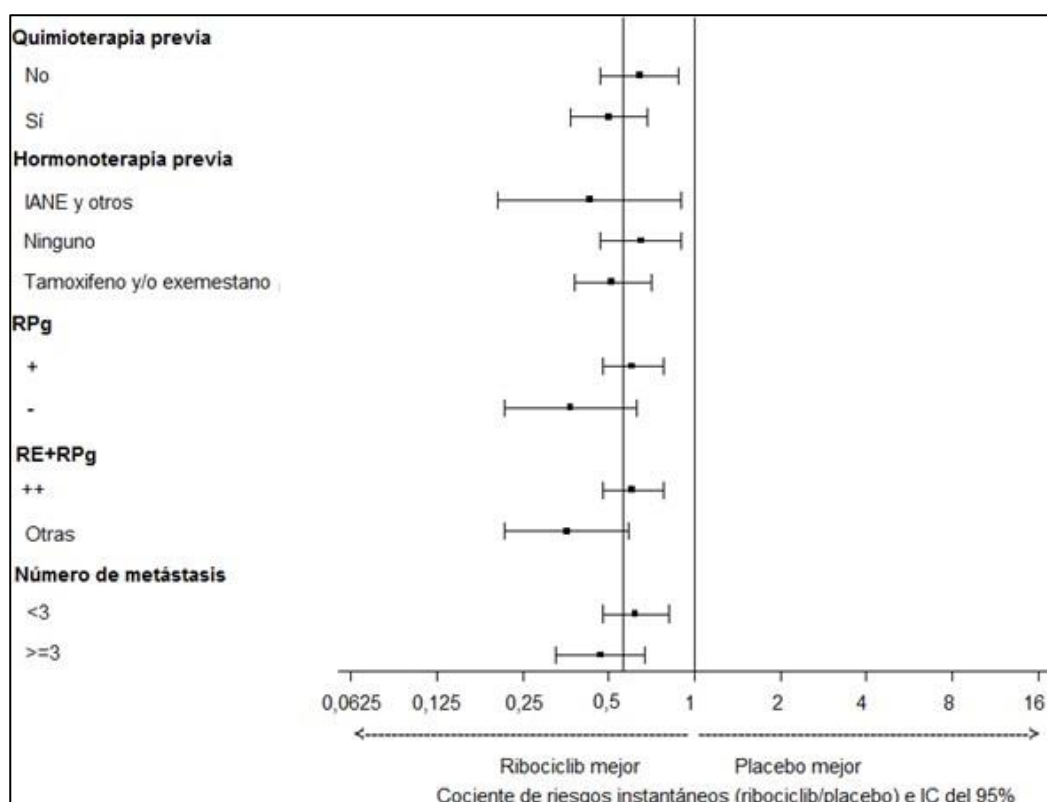
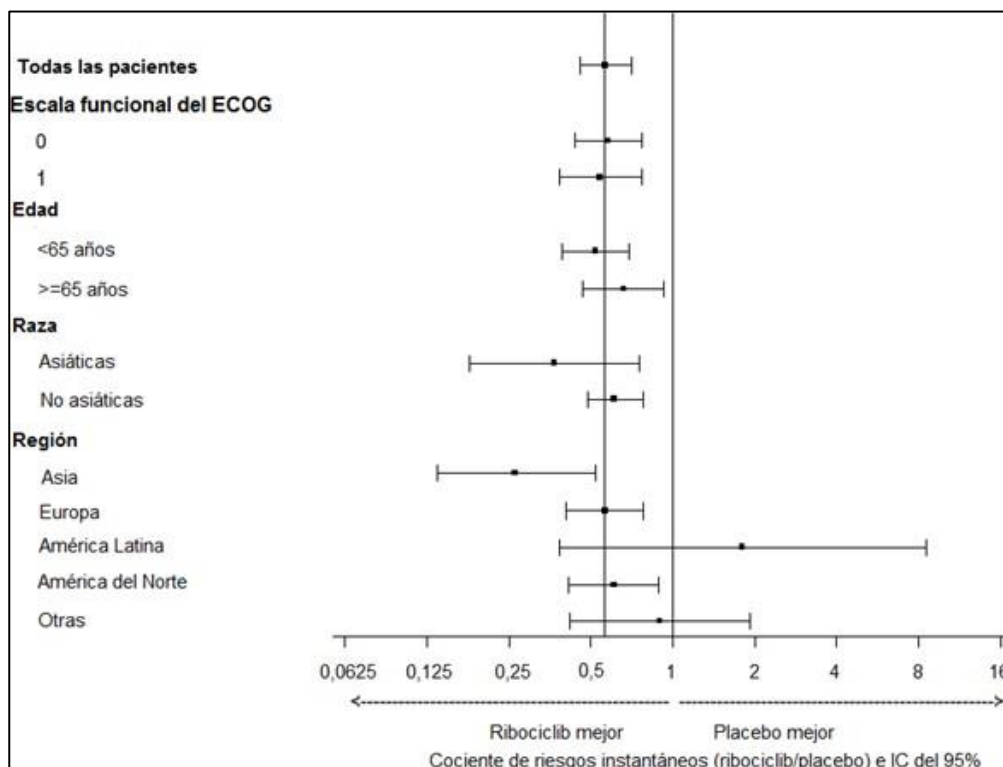


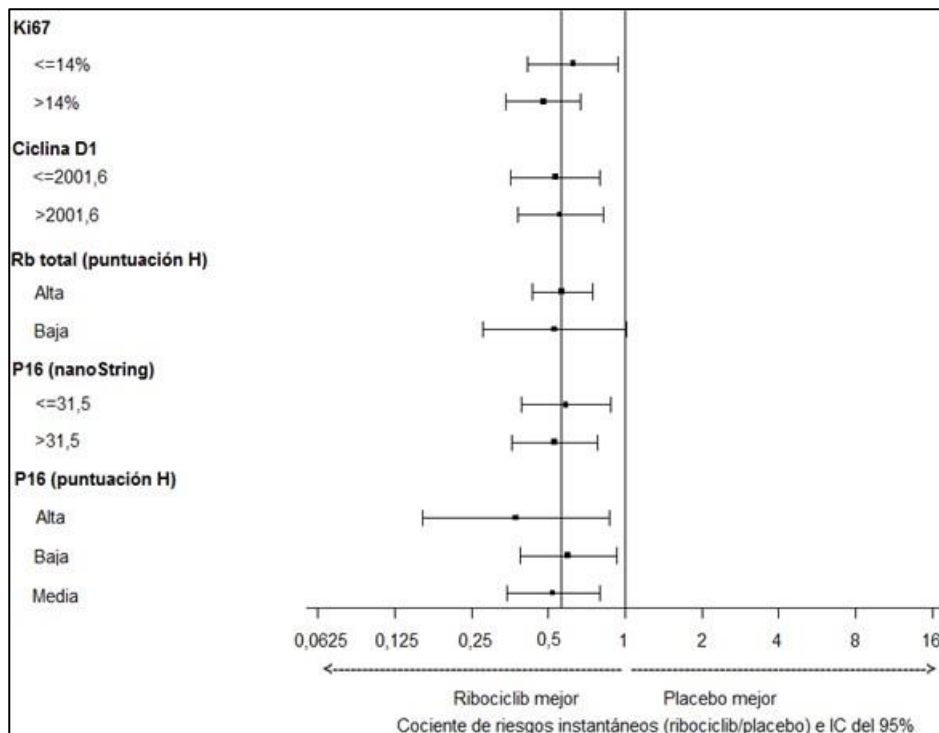
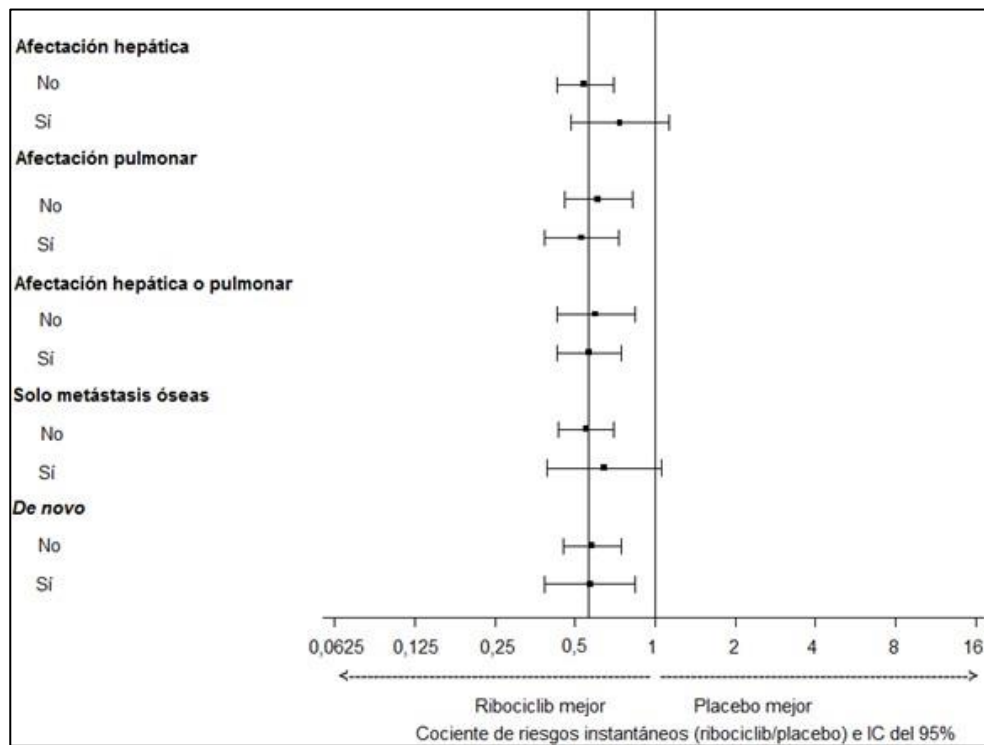


Quimioterapia previa: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa; RE: receptores estrogénicos; RPg: receptores progesterónicos; Ribociclib: 600 mg de ribociclib + 2,5 mg de letrozol; Placebo: placebo + 2,5 mg de letrozol.

La línea vertical punteada indica ausencia de efecto; la línea vertical continua indica efecto terapéutico global. El cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) se calculó con el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado. Excepción: para las variables de los subgrupos «afectación hepática» («sí» frente a «no»), «afectación pulmonar» («sí» frente a «no»), «afectación hepática o pulmonar» («sí» frente a «no»), «(cáncer metastásico) de novo» («sí» frente a «no»), se usa el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox no estratificado.

**Figura 8 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Diagrama de bosque de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 2 de enero de 2017)**





Otros criterios secundarios fueron la tasa de respuesta global (TRG), el tiempo transcurrido hasta observar un deterioro en el estado funcional en la escala del ECOG, la seguridad y la tolerabilidad, y la variación en los resultados percibidos por las pacientes (RPP) en el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud. En la población completa de análisis, la TRG, según la evaluación del radiólogo local, fue del 40,7% de las pacientes (IC del 95%: 35,4%; 46,0%) con Kisqali® + letrozol y del 27,5% (IC del 95%: 22,8%; 32,3%) con placebo + letrozol ( $p = 0,000155$ ). La tasa de beneficio clínico (TBC) fue del 79,6% de las pacientes (IC del 95%: 75,3%; 84,0%) con Kisqali® + letrozol y del 72,8% (IC del 95%: 68,0%; 77,5%) con placebo + letrozol ( $p = 0,018$ ). En las pacientes con tumor mensurable, la tasa de respuesta global, según la evaluación del radiólogo local, fue del 52,7% de las pacientes (IC del 95%: 46,6%; 58,9%) con Kisqali® + letrozol y del 37,1% (IC del 95%: 31,1%; 43,2%) con placebo + letrozol ( $p = 0,00028$ ).

La TBC fue del 80,1% (IC del 95%: 75,2%; 85,0%) con Kisqali® + letrozol y del 71,8% (IC del 95%: 66,2%; 77,5%) con placebo + letrozol ( $p = 0,020$ ) (ver Tabla 7).

Se realizó una serie de análisis de SLP de subgrupos preespecificados basados en factores pronósticos y características iniciales para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor de la rama de Kisqali® más letrozol en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad, raza, quimioterapia u hormoterapia adyuvante o neoadyuvante previa, compromiso hepático y/o pulmonar y enfermedad metastásica ósea únicamente. Esto fue evidente para los pacientes con enfermedad hepática y/o pulmonar (HR: 0,561 [IC 95%: 0,424; 0,743]); mediana de supervivencia libre de progresión [mSLP] 24,8 meses versus 13,4 meses para las ramas de Kisqali® y placebo, respectivamente. El mismo beneficio se observó en aquellos pacientes sin enfermedad hepática y/o pulmonar (HR: 0,597 [IC 95%: 0,426; 0,837]; mSLP 27,6 meses versus 18,2 meses).

Los resultados actualizados para las tasas de respuesta global y de beneficio clínico se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) según la evaluación del investigador (fecha límite: 29 de enero de 2016)**

Análisis	Kisqali® + letrozol (%, IC del 95%)	Placebo + letrozol (%, IC del 95%)	Valor de $p^c$
<b>Población completa de análisis</b>	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>	
TRG <sup>a</sup>	40,7 (35,4; 46,0)	27,5 (22,8; 32,3)	0,000155
TBC <sup>b</sup>	79,6 (75,3; 84,0)	72,8 (68,0; 77,5)	0,018
<b>Pacientes con tumor mensurable</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 245</b>	
TRG <sup>a</sup>	52,7 (46,6; 58,9)	37,1 (31,1; 43,2)	0,00028
TBC <sup>b</sup>	80,1 (75,2; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,020

<sup>a</sup> TRG: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial

<sup>b</sup> TBC: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o enfermedad con respuesta incompleta o enfermedad no progresiva  $\geq 24$  semanas).

<sup>c</sup> Los valores de  $p$  se obtuvieron con la prueba de la ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral.

**Tabla 8 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) según la evaluación del investigador (fecha límite: 2 de enero de 2017)**

Análisis	Kisqali® + letrozol (%, IC del 95%)	Placebo + letrozol (%, IC del 95%)	Valor de $p^c$
<b>Población completa de análisis</b>	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>	
TRG <sup>a</sup>	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	9,18 x 10 <sup>-5</sup>
TBC <sup>b</sup>	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
<b>Pacientes con tumor mensurable</b>	<b>N = 257</b>	<b>N = 245</b>	
TRG <sup>a</sup>	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	2,54 x 10 <sup>-4</sup>
TBC <sup>b</sup>	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

<sup>a</sup> TRG: Tasa de Respuesta Global = proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial

<sup>b</sup> TBC: Tasa de Beneficio Clínico = proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial (+ enfermedad estable o enfermedad con respuesta incompleta o enfermedad no progresiva  $\geq$  24 semanas).

<sup>c</sup> Los valores de  $p$  se obtuvieron con la prueba de la  $\chi^2$  de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral.

### Análisis final de la SG

En el momento del análisis final de la supervivencia global (SG) (fecha límite del 10 de junio de 2021), el estudio cumplió su criterio de valoración secundario clave, demostrando una mejoría estadística y clínicamente significativa de la SG con una reducción relativa del riesgo de muerte del 23,5% (HR: 0,765 [IC del 95%: 0,628; 0,932]; valor de  $p = 0,004$ ).

El beneficio en la SG aumentó con el tiempo, con una tasa de supervivencia a los 6 años del 44,2% (38,5; 49,8) con Kisqali® frente al 32,0% (26,8; 37,3) con el placebo. La mediana de SG fue de 63,9 meses (IC del 95%: 52,4; 71,0) en el grupo de Kisqali® y de 51,4 meses (IC del 95%: 47,2; 59,7) en el grupo del placebo, con una mejoría de 12,5 meses en la mediana de SG en el grupo de Kisqali®. Los resultados exploratorios de SG obtenidos en los análisis por subgrupos demostraron que, en general, la ventaja de SG fue uniforme en los subgrupos de pacientes que habían recibido quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes o neoadyuvantes, que presentaban afectación hepática y/o pulmonar y metástasis únicamente óseas (ver la Figura 10). Esto fue evidente en los pacientes con enfermedad hepática y/o pulmonar (HR = 0,806 [IC del 95%: 0,621; 1,045]); se observó un beneficio similar en los pacientes sin afectación hepática ni pulmonar (HR: 0,711 [IC del 95%: 0,526; 0,962]). Los resultados de SG obtenidos en este análisis final se resumen en la Tabla 9 y la curva de Kaplan-Meier se presenta en la Figura 9.

**Tabla 9 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia (SG) (fecha límite: 10 de junio de 2021)**

Supervivencia global, Población total de estudio	Kisqali® 600 mg + letrozol N = 334	Placebo + letrozol N = 334
Número de eventos, $n$ [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Mediana de SG [meses] (IC del 95%)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
HR <sup>a</sup> (IC del 95%)	0,765 (0,628; 0,932)	
Valor de $p^b$	0,004	
Tasa de SG sin eventos, (%) (IC del 95%)		
24 meses	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 meses	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 meses	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

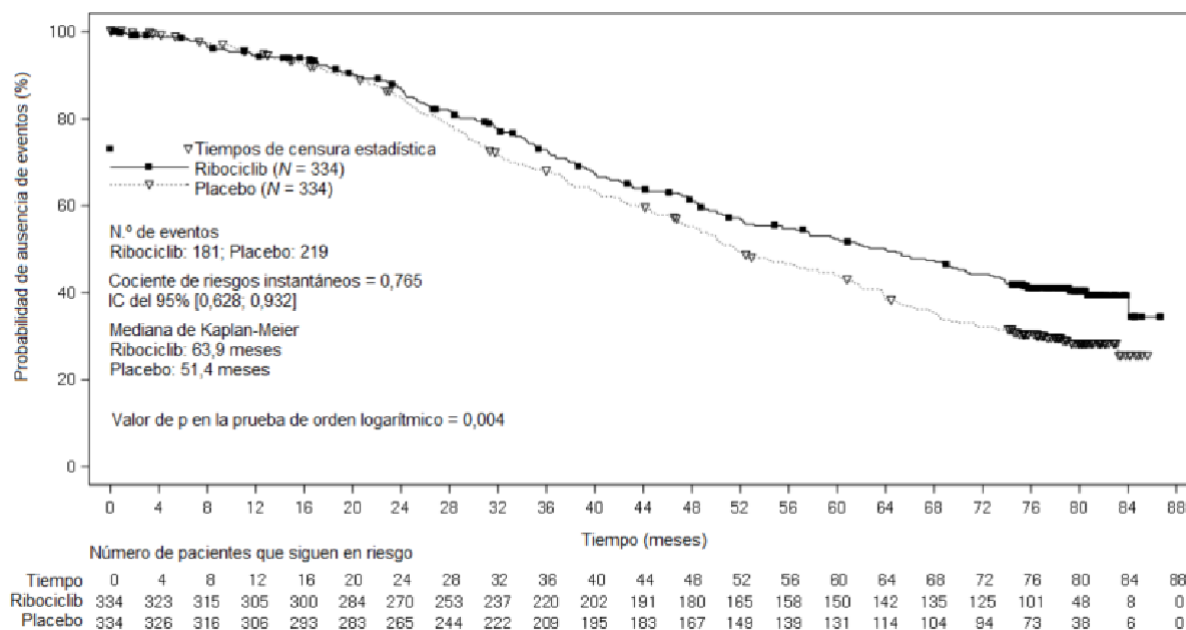
IC: intervalo de confianza

<sup>a</sup>El cociente de riesgos instantáneos (HR) se obtuvo mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.



<sup>b</sup>El valor de p se obtuvo mediante la prueba del orden logarítmico unilateral. Estratificación efectuada en función de la presencia o ausencia de metástasis pulmonares y/o hepáticas según el SIR.

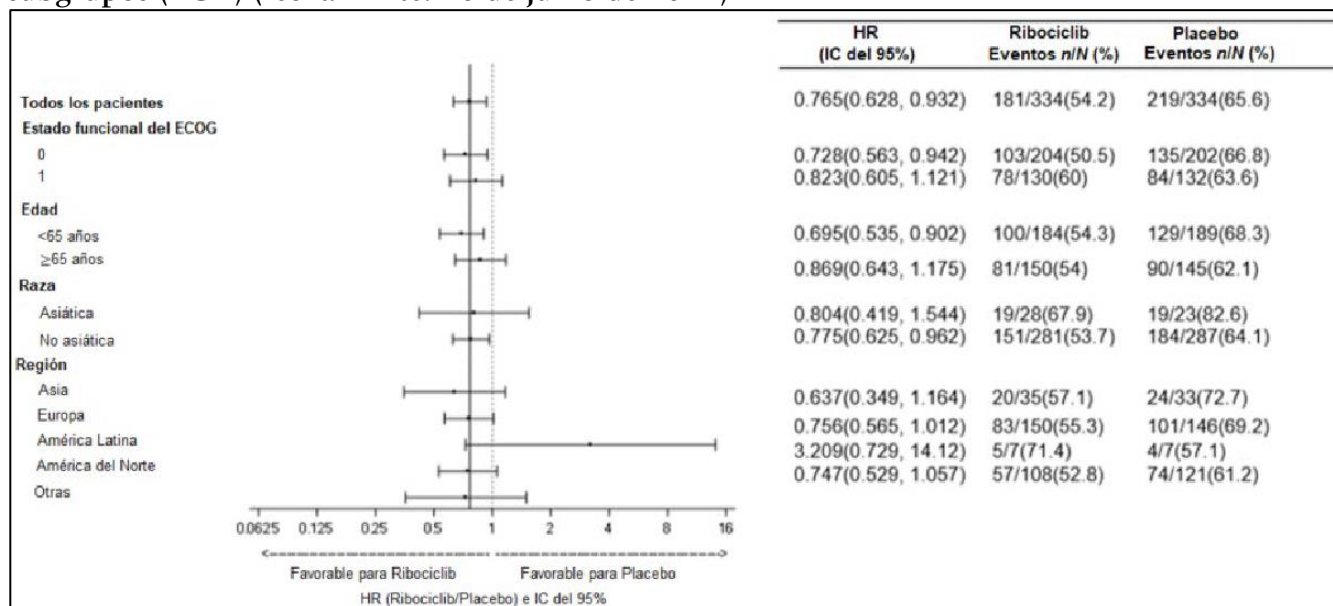
**Figura 9 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA) (fecha límite: 10 de junio de 2021)**

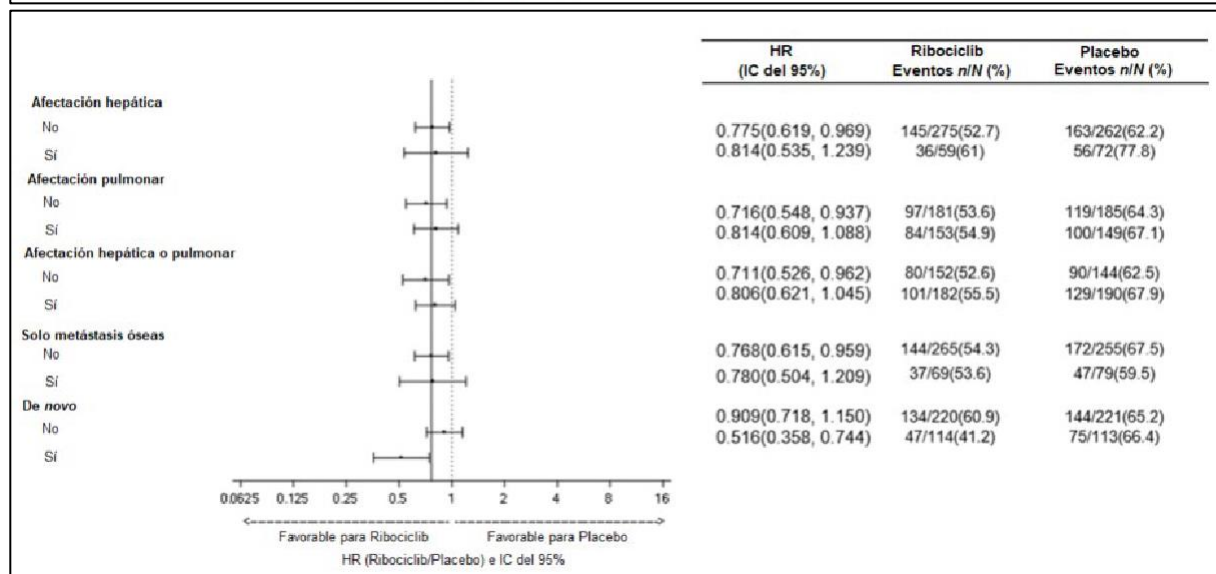
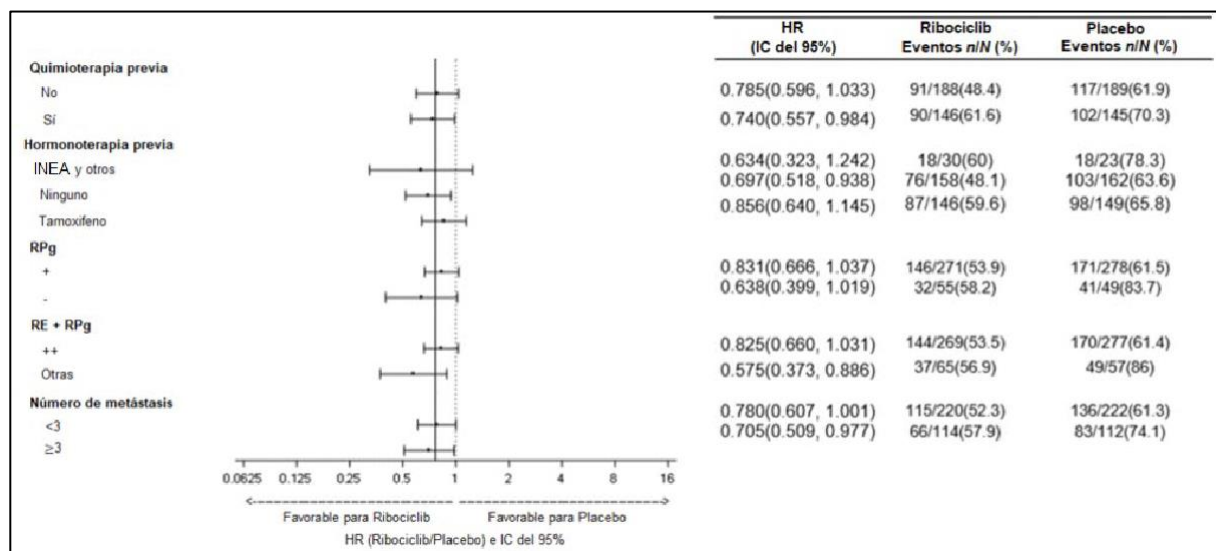


La prueba del orden logarítmico y el modelo de riesgos proporcionales de Cox se estratifican por metástasis hepáticas y/ pulmonares según el SIR.

El valor de p unilateral se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada.

**Figura 10 - Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Diagrama de bosque de la SG en el análisis por subgrupos (PCA) (fecha límite: 10 de junio de 2021)**





La línea vertical punteada indica ausencia de efecto; la línea vertical continua indica efecto terapéutico global. El cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) se calculó con el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado. Excepción: para las variables de los subgrupos «afectación hepática» («sí» frente a «no»), «afectación pulmonar» («sí» frente a «no»), «afectación hepática o pulmonar» («sí» frente a «no»), «de novo» («sí» frente a «no»), se usa el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.

Además, la mediana de tiempo transcurrido hasta la primera quimioterapia subsecuente se prolongó en 11,7 meses en el grupo de Kisqali® en comparación con el grupo del placebo (50,6 meses [IC del 95%: 38,9; 60,0] frente a 38,9 meses [IC del 95%: 31,4; 45,4]). La probabilidad de uso de quimioterapia se redujo en un 25,8% en el grupo de Kisqali® en comparación con el grupo del placebo (HR = 0,742 [IC del 95%: 0,606; 0,909]).

#### Estudio CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali® se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de fase III, comparando ribociclib o placebo en combinación con tamoxifeno y goserelina o un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (IANE) y goserelina para el tratamiento de mujeres pre y peri-menopáusicas con receptores hormonales positivo, HER2-negativo, en cáncer de mama avanzado.

Un total de 672 pacientes fueron aleatorizados para recibir Kisqali® 600 mg + tamoxifeno o IANE

+ goserelina (n = 335) o placebo + tamoxifeno o IANE + goserelina (n = 337), estratificados según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares (Sí [n = 344 (51,2%)] versus No [n = 328 (48,8%)]), quimioterapia previa para enfermedad avanzada (Sí [n = 120 (17,9%)] versus No [n = 552 (82,1%)] y la terapia endócrina combinada (IANE y goserelina) [n = 493 (73,4%)] versus tamoxifeno y goserelina [n = 179 (26,6%)]). La demografía y las características de la enfermedad basal fueron equilibradas y comparables entre los grupos de estudio.

Se administraron tamoxifeno 20 mg o IANE (letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg) por vía oral una vez al día con un programa continuo, goserelina 3,6 mg administrados como 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. A los pacientes no se les permitió pasar del placebo a Kisqali® durante el estudio o después de la progresión de la enfermedad.

Las pacientes incluidas en el estudio tenían una mediana de edad de 44 (rango de 25 a 58) y el 27,7% de las pacientes tenían menos de 40 años de edad. La mayoría de las pacientes eran caucásicas (57,7%), asiáticas (29,5%) o negras (2,8%) y casi todas las pacientes (99,0%) tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 o 1. De las 672 pacientes, el 32,6% de las pacientes había recibido quimioterapia adyuvante frente al 18,0% en el entorno neoadyuvante y el 39,6% había recibido terapia endócrina adyuvante frente al 0,7% en el entorno neoadyuvante antes del ingreso al estudio. 40,2% de las pacientes tenían enfermedad metastásica *de novo*, 23,7% tenía enfermedad solo ósea y 56,7% tenía enfermedad visceral.

### **Análisis primario**

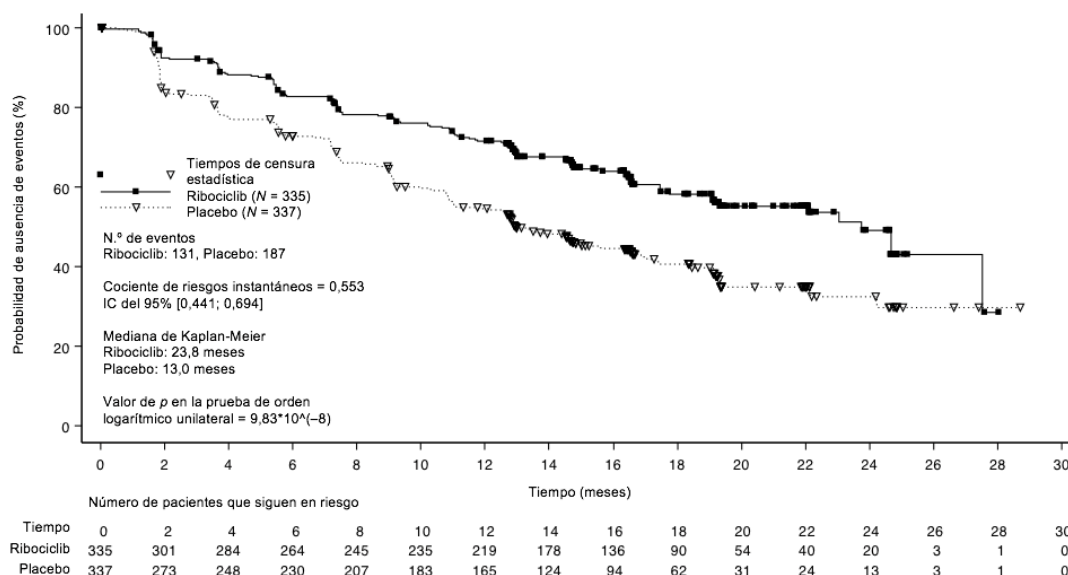
El punto final primario para el estudio se realizó después de observar 318 eventos de supervivencia libre de progresión (SLP) usando criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1, en base a la evaluación del investigador en el conjunto de análisis completo (todos los pacientes asignados al azar) y confirmados mediante evaluación radiológica central independiente ciega de un subconjunto seleccionado al azar de aproximadamente 40% de los pacientes aleatorizados. La mediana del tiempo de seguimiento en el momento del análisis primario de la SLP fue de 19,2 meses.

En la población general del estudio, la mediana de SLP (IC 95%) fue de 23,8 meses (19,2; NE) en el grupo Kisqali® + tamoxifeno o IANE y 13,0 meses (11,0; 16,4) en el grupo placebo + tamoxifeno o IANE, [HR: 0,553 (IC 95%: 0,441; 0,694), valor p de prueba estratificado de una sola faz de un rango de  $9,83 \times 10^{-8}$ ]. Los resultados de eficacia se resumen en la curva de Kaplan-Meier para SLP en la Figura 11. Los resultados basados en la evaluación del BIRC confirmaron los resultados de eficacia principales basados en la evaluación del investigador (HR = 0,427 [IC del 95%: 0,288; 0,633]).

La tasa de respuesta global (TRG) por evaluación de Investigador basada en RECISTv1.1 fue mayor en el brazo de Kisqali® (40,9%; IC del 95%: 35,6; 46,2) en comparación con el grupo de placebo (29,7%; IC del 95%: 24,8; 34,6, p = 0,00098).

La principal medida de CdV preespecificada fue el Tiempo hasta el Deterioro (TTD) en el estado de salud global. El deterioro definitivo del 10% se definió como un empeoramiento del puntaje (EORTC QLQ-C30 escala de salud global) en al menos 10% en comparación con el valor inicial, sin mejoría posterior por encima de este umbral observado durante el período de tratamiento o muerte por cualquier causa. La adición de Kisqali® a tamoxifeno o IANE provocó un retraso en el tiempo de deterioro de la escala de salud global EORTC QLQ-C30 en comparación con placebo más tamoxifeno o IANE (mediana no estimable frente a 21,2 meses; HR de 0,699 [IC del 95%: 0,533; 0,916]; p = 0,004).

**Figura 11 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 20 de agosto de 2017).**



En el análisis de subgrupos preespecificado de 495 pacientes que habían recibido Kisqali® o placebo en combinación con IANE más goserelina, la mediana de SLP (IC 95%) fue de 27,5 meses (19,1; NE) en el subgrupo Kisqali® más IANE y 13,8 meses (12,6; 17,4) en el subgrupo placebo más IANE [HR: 0,569 (IC 95%: 0,436; 0,743)]. Los resultados de eficacia se resumen en Tabla 10 y las curvas de Kaplan-Meier para SLP se proporcionan en la Figura 12. No se recomienda el uso de Kisqali® en combinación con tamoxifeno debido al riesgo de prolongación del QTc (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Los resultados, en el subgrupo Kisqali® + IANE, fueron consistentes en todos los subgrupos de edad, raza, quimioterapia u hormonoterapia adyuvante/neoadyuvante previa, afectación hepática y/o pulmonar y enfermedad metastásica solo ósea (ver Figura 13).

En el subgrupo IANE, la mediana del tiempo hasta la respuesta (TTR) no se alcanzó ni en el brazo Kisqali® ni en el brazo placebo, y la probabilidad de respuesta a los 6 meses fue del 34,7% (IC 95%: 29,0; 41,1) en el brazo Kisqali® y 23,7% (IC 95%: 18,8; 29,6) en el brazo de placebo, lo que indica que una mayor proporción de pacientes obtuvo un beneficio anterior en el brazo de Kisqali®.

En el subgrupo IANE, la duración mediana de la respuesta (DOR) no se alcanzó (IC 95%: 18,3 meses; NE) en el brazo de Kisqali® y fue de 17,5 meses (IC 95%: 12,0; NE) en el brazo placebo. Entre los pacientes con respuesta completa o respuesta parcial confirmada, la probabilidad de progresión posterior fue del 23,5% (IC 95%: 15,6; 34,5) en el brazo de Kisqali® y del 36,4% (IC95%: 25,6; 49,8) en el grupo placebo a los 12 meses.

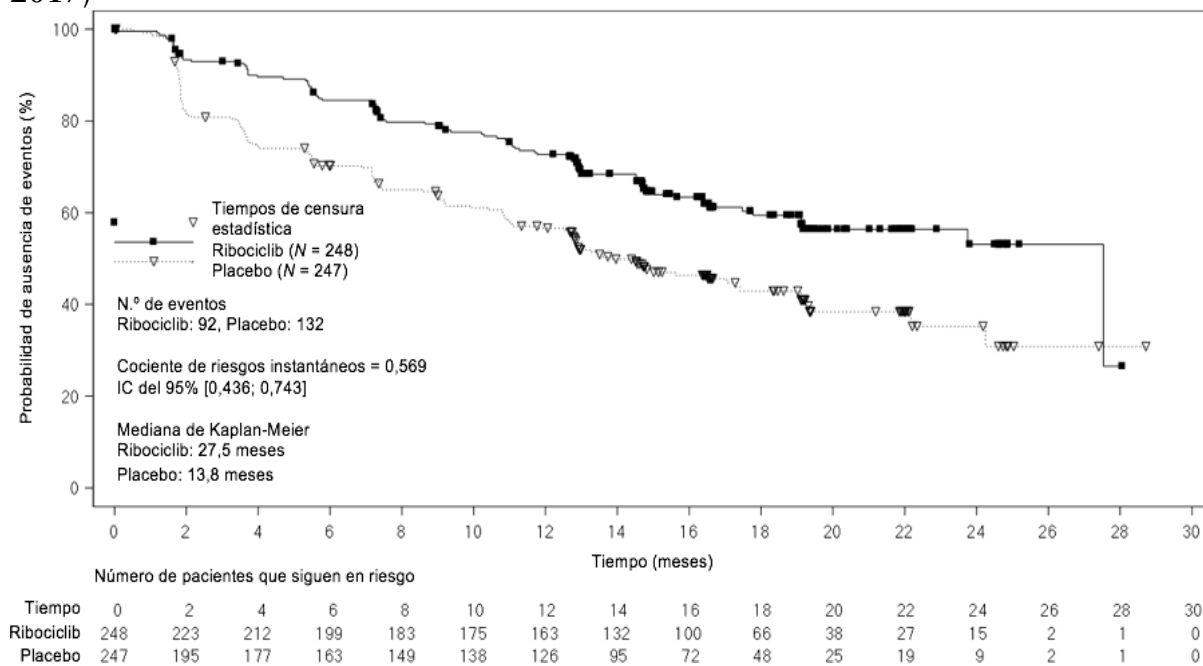
**Tabla 10 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Resultados de eficacia principales (SLP) según la evaluación del investigador en pacientes tratadas con un IANE (fecha límite: 20 de agosto de 2017).**

	Kisqali® + IANE + Goserelina N=248	Placebo + IANE + goserelina N=247
<b>Supervivencia libre de progresión<sup>a</sup></b>		
Mediana SLP [meses] (95% IC)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Cociente de riesgo (95% IC)	0,569 (0,436; 0,743)	

IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; NE = no estimable.

<sup>a</sup> – SLP basado en la evaluación radiológica del investigador

**Figura 12 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador en pacientes tratadas con un IANE (fecha límite: 20 de agosto de 2017)**



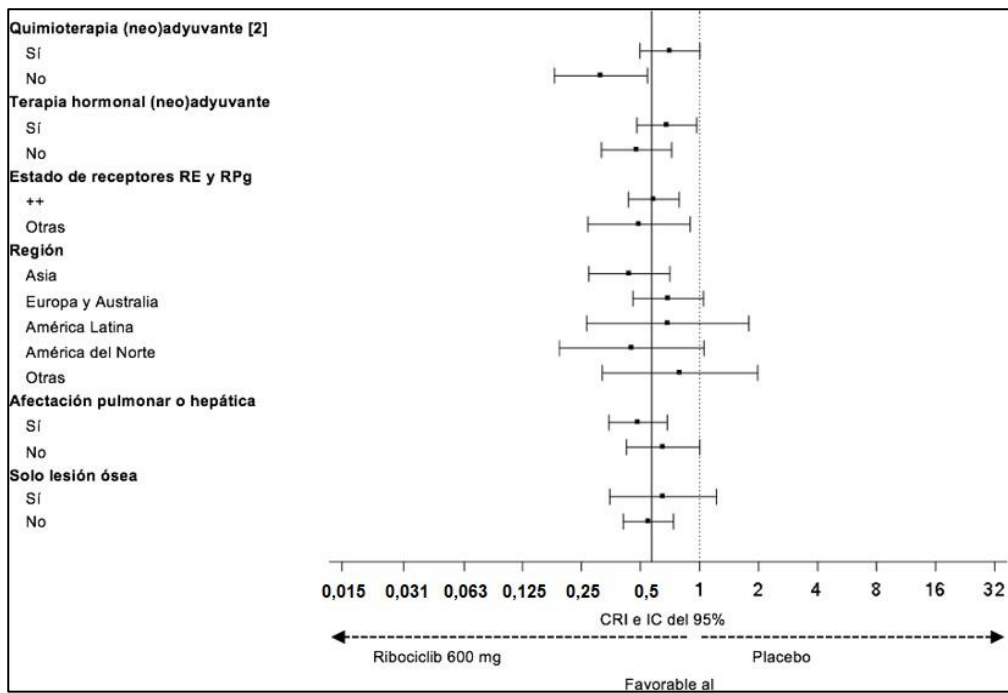
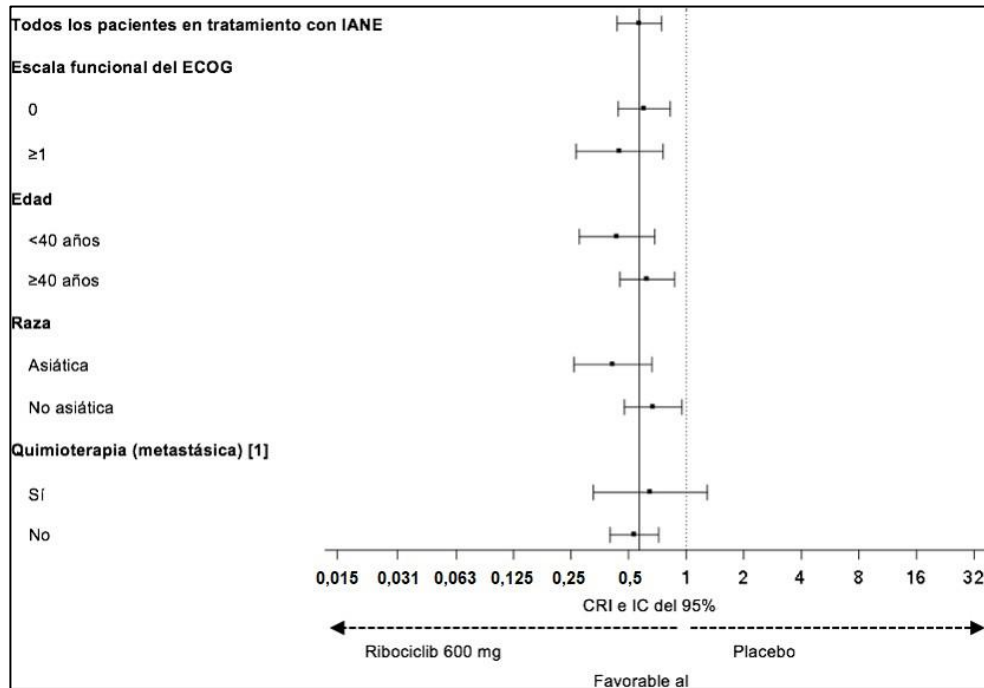
**Tabla 11 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) según la evaluación del investigador en pacientes tratadas con un IANE (fecha límite: 20 de agosto de 2017)**

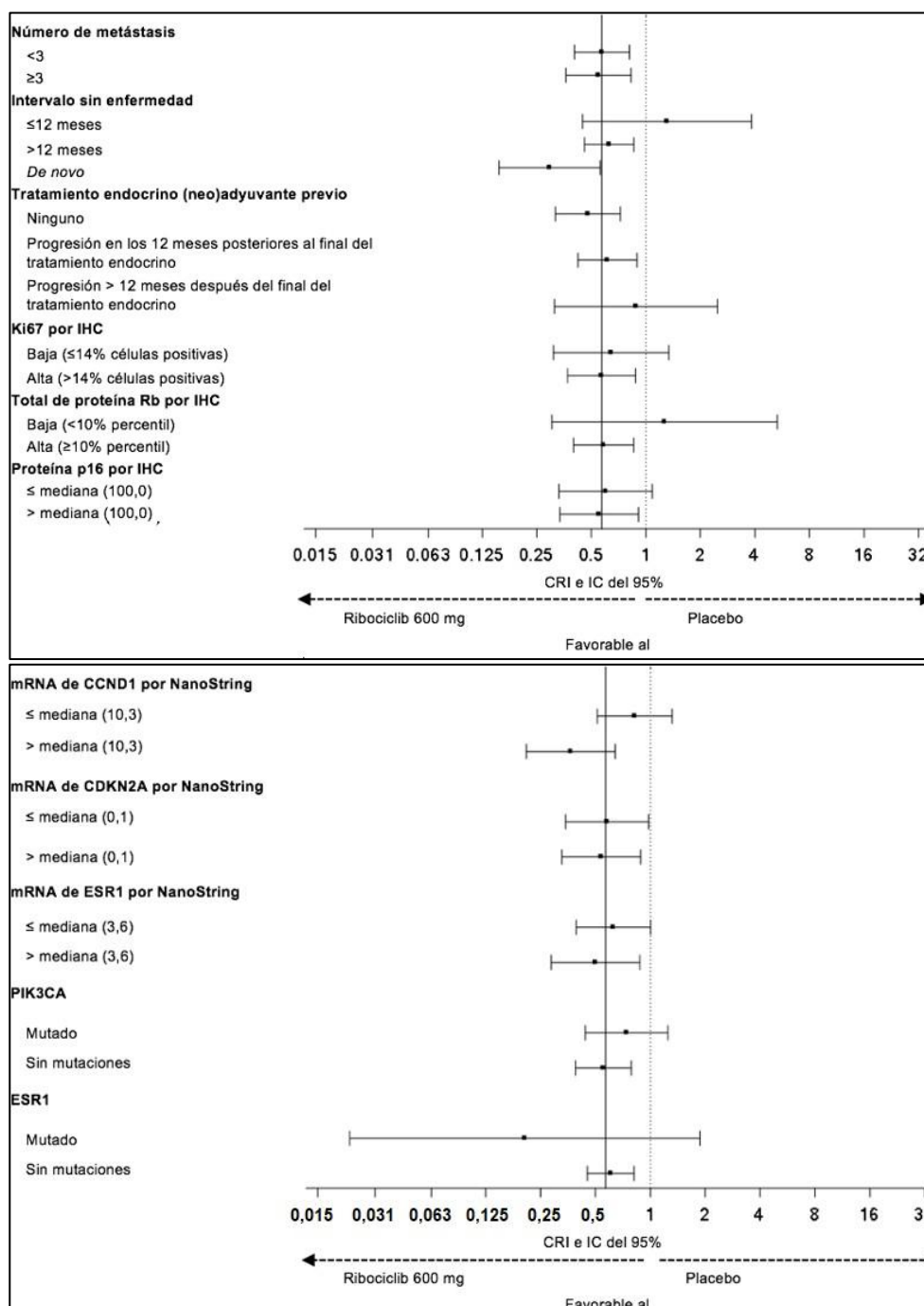
Análisis	Kisqali® + IANE + Goserelina(%, 95% IC)	Placebo + IANE + Goserelina(%, 95% IC)
<b>Conjunto de análisis completo</b>	<b>N=248</b>	<b>N=247</b>
Tasa de Respuesta Global <sup>a</sup>	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Tasa de Beneficio Clínico <sup>b</sup>	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
<b>Pacientes con Enfermedad Mensurable</b>	<b>N=192</b>	<b>N=199</b>
Tasa de Respuesta Global <sup>a</sup>	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Tasa de Beneficio Clínico <sup>b</sup>	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)

<sup>a</sup>TRG: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial

<sup>b</sup>TBC: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o respuesta no completa / enfermedad no progresiva ≥ 24 semanas)

**Figura 13 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Diagrama de bosque de la SLP según la evaluación del investigador en pacientes tratadas con un IANE (fecha límite: 20 de agosto de 2017)**





### *Análisis final de la Supervivencia Global (SG)*

En el momento del segundo análisis de la SG (corte del 30 de noviembre de 2018), se cumplió el criterio de valoración secundario clave del estudio en la población completa de análisis, ya que se comprobó un aumento estadísticamente significativo de la SG.

El beneficio observado de SG fue coherente en todos los subgrupos exploratorios y el perfil toxicológico de ambos grupos de tratamiento fue, en todo momento, concordante con los resultados del análisis principal.

En la Tabla 12, así como en las Figura 14 y Figura 15, se proporciona una actualización más madura de los datos de supervivencia global (corte del 30 de noviembre de 2018).

**Tabla 12 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Resultados de eficacia (SG) (fecha límite: 30 de noviembre de 2018)**

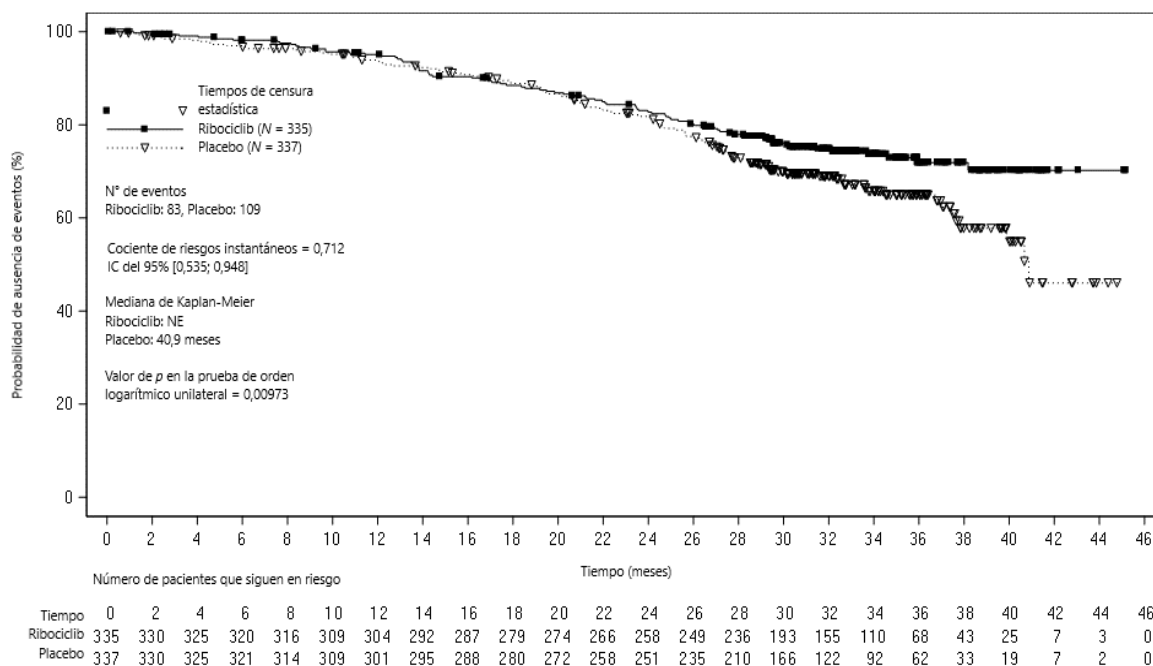


Supervivencia Global Población total estudiada	Ribociclib 600 mg N = 335	Placebo N = 337
Número de eventos - <i>n</i> [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Mediana de SG [meses] (IC del 95%)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
HR (IC del 95%)	0,712 (0,535; 0,948)	
Valor <i>p</i> <sup>a</sup>	0,00973	
Supervivencia Global Subgrupo que recibió IANE	Ribociclib 600 mg N = 248	Placebo N = 247
Número de eventos - <i>n</i> [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Mediana de SG [meses] (IC del 95%)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
HR (IC del 95%)	0,699 (0,501; 0,976)	

IC= Intervalo de confianza, NE=No se puede estimar, N= número de pacientes; IANE=Inhibidor no esteroide de laaromatasas.

<sup>a</sup> El valor *p* se obtuvo de la prueba de rango logarítmico unilateral estratificada por metástasis pulmonares y / o hepáticas, quimioterapia previa para enfermedad avanzada y pareja endocrina por SRI

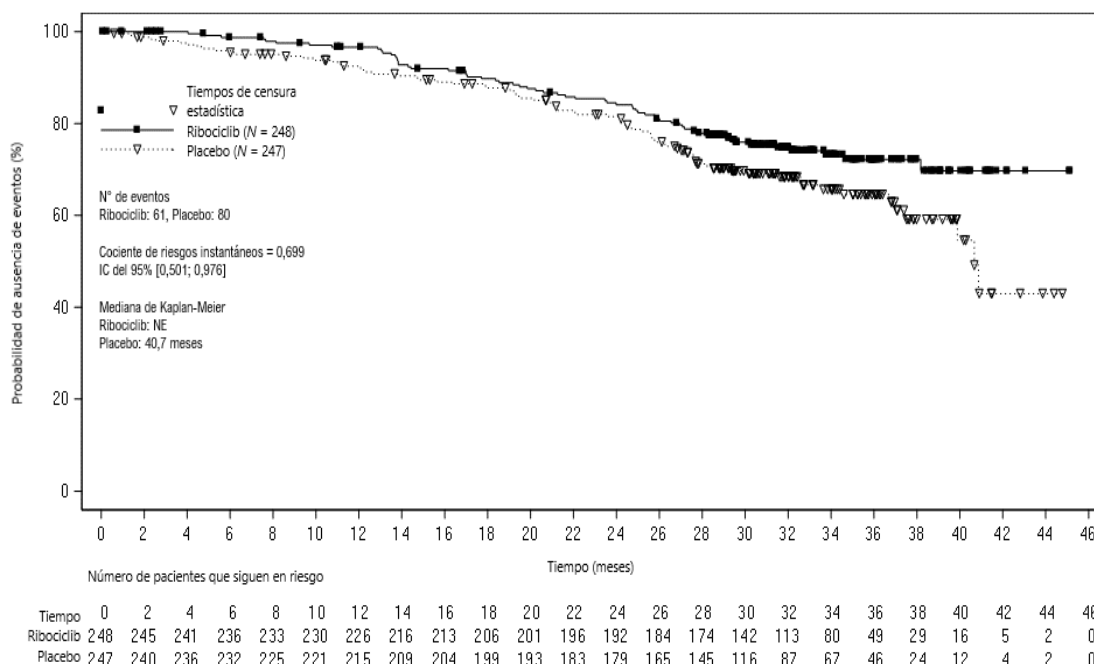
**Figura 14 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA) (fecha límite: 30 de noviembre de 2018)**



La prueba del orden logarítmico y el modelo de Cox se estratificaron por la presencia de metástasis pulmonares, hepáticas o ambas; por la quimioterapia anterior para el tratamiento de una enfermedad avanzada; y por la endocrinoterapia de combinación consignada en el sistema de respuesta interactivo (SRI).



**Figura 15 - Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA) (fecha límite: 30 de noviembre de 2018)**



El cociente de riesgos instantáneos se calculó con el modelo de Cox sin estratificar.

Además, el tiempo de progresión en la terapia de próxima línea o muerte (SLP2) en pacientes en el brazo de Kisqali® fue más largo en comparación con los pacientes en el brazo de placebo (HR: 0,692, IC del 95%: 0,548; 0,875). La mediana de la SLP2 fue de 32,3 meses (IC del 95%: 27,6; 38,3) en el grupo del placebo y no se alcanzó (IC del 95%: 39,4; NE) en el grupo de Kisqali®. Los resultados observados en el subgrupo del IANE fueron parecidos: HR de 0,660 (IC del 95%: 0,503; 0,868) y mediana de SLP2 de 32,3 meses (IC del 95%: 26,9; 38,3) en el grupo placebo frente a una mediana que no se alcanzó (IC del 95%: 39,4; NE) en el grupo de ribociclib.

### Estudio CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali® se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de ribociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de hombres y mujeres postmenopáusicas con cáncer de mamá avanzado positivo para HR, y negativo para HER2, que no habían recibido o habían recibido sólo una línea de terapia endócrina previa.

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 de acuerdo con la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares [Sí (n=351 (48,3%)) versus No (n=375 (51,7%))], terapia endócrina previa [A (n=354 (48,8%)) vs B (n=372 (51,2%))]. Los pacientes de primera línea con cáncer de mama avanzado (A) incluyen cáncer de mama avanzado de novo sin terapia endocrina previa y pacientes que recayeron después de 12 meses de finalización de la terapia endocrina (neo) adyuvante.

El subgrupo de pacientes de segunda línea (B) incluye aquellos pacientes cuya enfermedad recayó durante la terapia adyuvante o menos de 12 meses después de la finalización de la terapia adyuvante endocrina, y aquellos que progresaron a la terapia endocrina de primera línea. Las características demográficas y las características basales de la enfermedad fueron equilibradas y comparables entre los grupos de estudio. Kisqali® 600 mg o placebo se administraron por vía oral diariamente durante 21 días consecutivos seguidos por 7 días de descanso de tratamiento combinado con fulvestrant 500 mg administrado por vía intramuscular en el Ciclo 1 Día 1, Ciclo 1 Día 15, Ciclo 2 Día 1 y cada 28 días a partir de entonces.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían una edad media de 63 años (rango 31 a 89). El 46,7% de los pacientes tenían más de 65 años, incluido el 13,8% de los pacientes de 75 años o más. Los pacientes incluidos eran caucásicos (85,3%), asiáticos (8,7%) o negros (0,7%). Casi todos los pacientes (99,7%) tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 o 1. Pacientes de primera y segunda línea se inscribieron en este estudio (de los cuales el 19,1% de los pacientes tenían enfermedad metastásica *de novo*). 42,7% de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante vs 13,1% en el entorno neoadyuvante y 58,5% habían recibido terapia endócrina adyuvante vs 1,4% en el contexto neoadyuvante antes del ingreso al estudio. 21,2% de los pacientes tenían enfermedad solo ósea y 60,5% de los pacientes tenían enfermedad visceral. Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad fueron equilibrados y comparables entre los grupos de estudio.

### Análisis primario

El punto final primario para el estudio se realizó después de observar 361 eventos de supervivencia libre de progresión (SLP) usando criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), en base a la evaluación del investigador en el conjunto de análisis completo (todos los pacientes aleatorizados) y confirmados por una evaluación radiológica central aleatoria independiente ciega (BIRC) de un subgrupo del 40%. La mediana del tiempo de seguimiento en el momento del análisis de la SLP primaria fue de 20,4 meses.

Los análisis de SLP basados en el BIRC respaldaron los resultados de eficacia primarios, el cociente de riesgos instantáneos de SLP fue 0,492 (IC 95%: 0,345; 0,703).

Los principales resultados de eficacia demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en pacientes que recibieron Kisqali® más fulvestrant en comparación con los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant en el conjunto de análisis completo (hazard ratio [HR] = 0,593 con IC 95%: 0,480; 0,732, valor de *p* en una prueba del orden logarítmico estratificada unilateral =  $4,1 \times 10^{-7}$ ), con una reducción estimada del 41% en el riesgo relativo de progresión o muerte a favor del brazo fulvestrant más Kisqali®. La mediana de la SLP (IC del 95%) fue de 20,5 meses (18,5; 23,5) en el brazo fulvestrant más Kisqali® y de 12,8 meses (10,9; 16,3) en el brazo placebo más fulvestrant. La curva de Kaplan-Meier y el gráfico de bosque para SLP se proporciona en la Figura 16 y **Error! Reference source not found.**, respectivamente.

Figura 16 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 3 de noviembre de 2017)

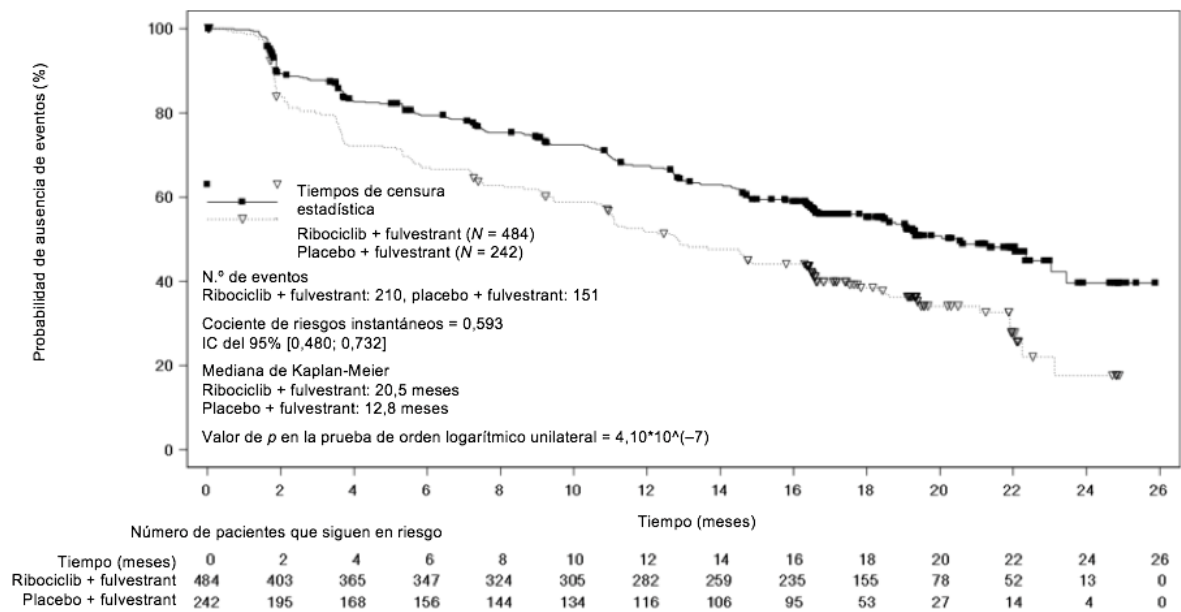
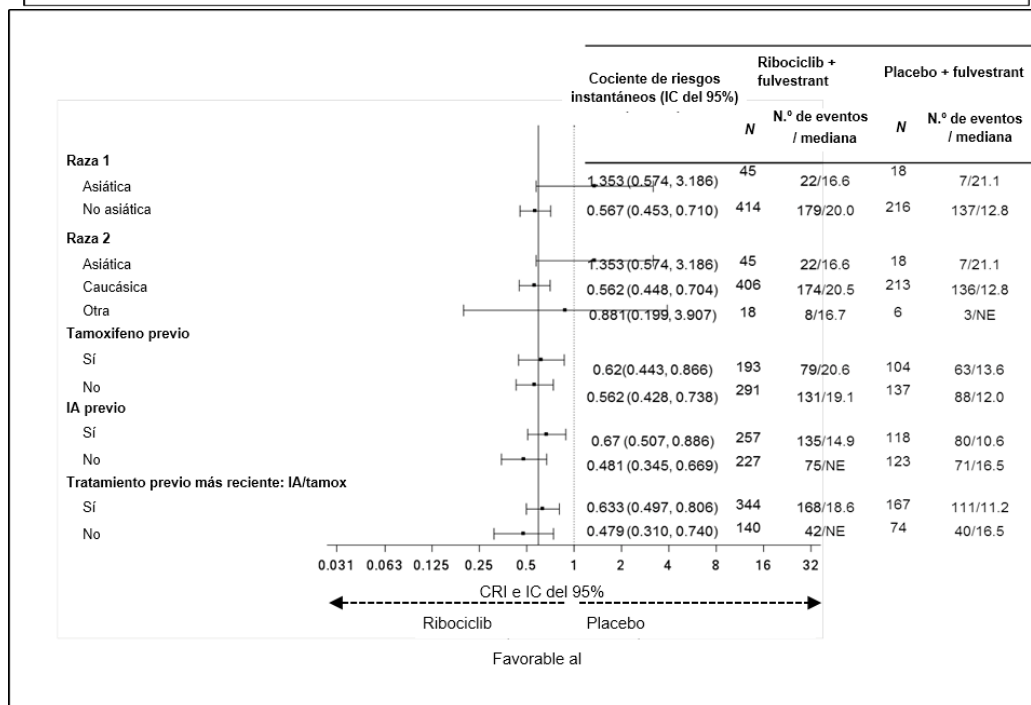
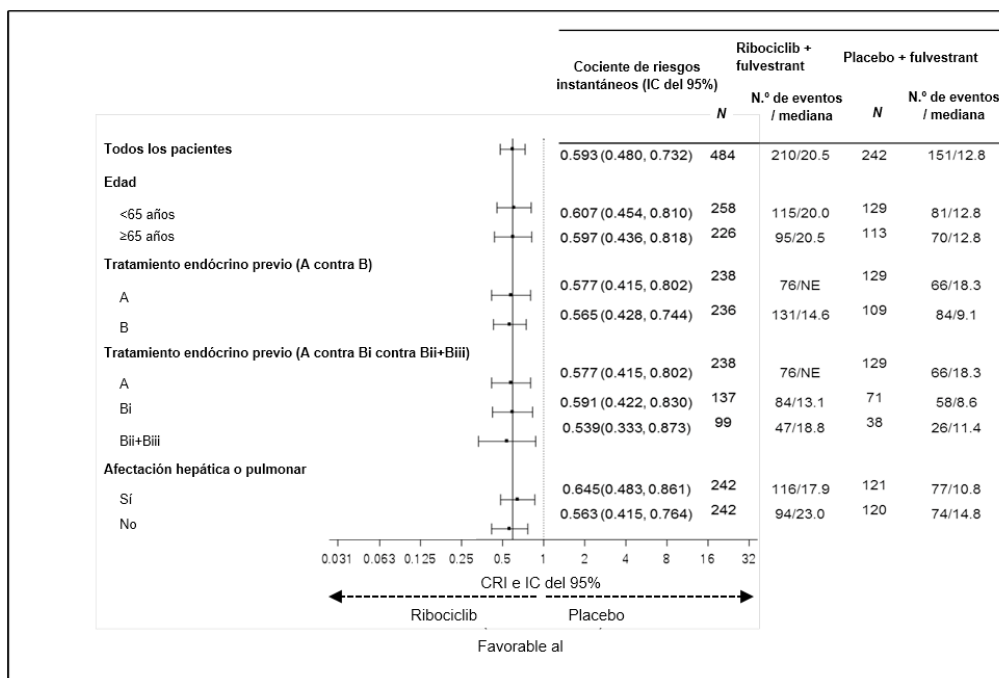
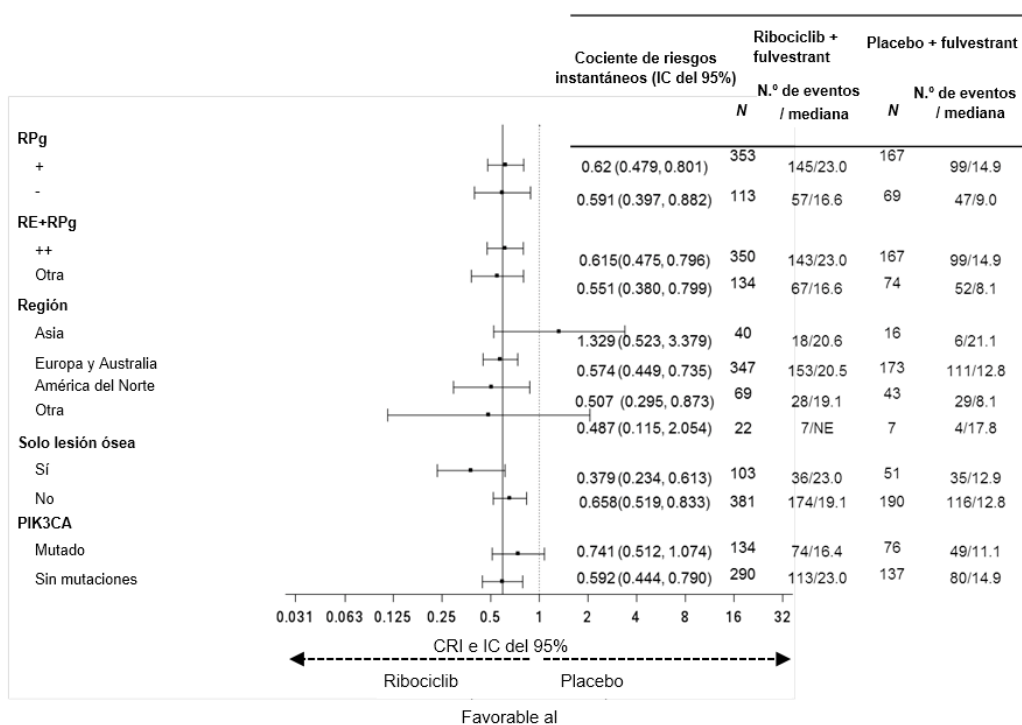
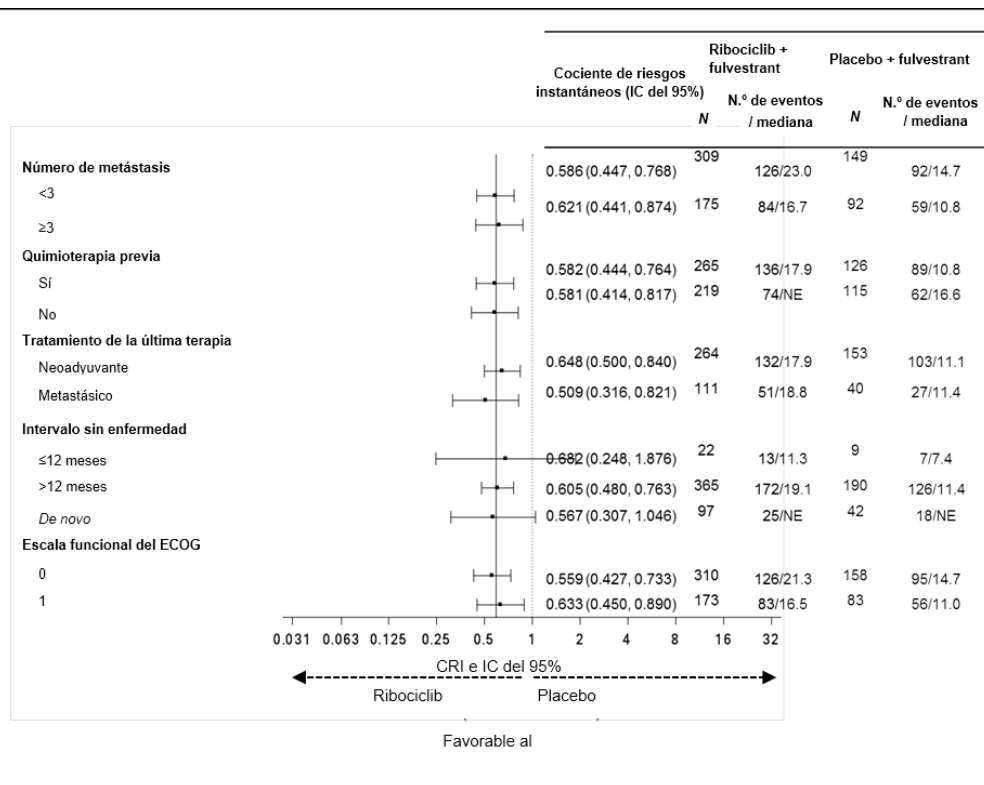
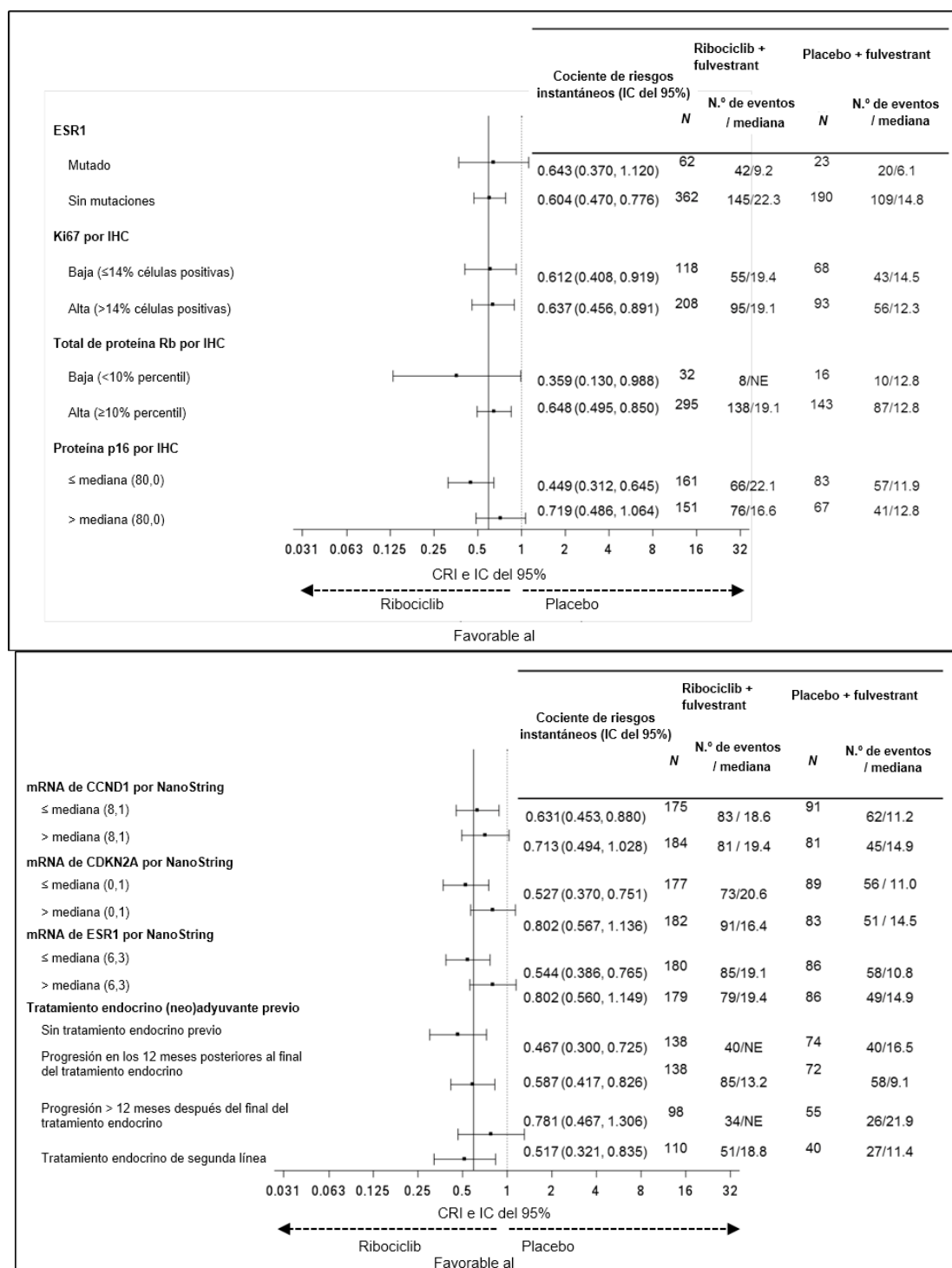


Figura 17 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Diagrama de bosque de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 3 de noviembre de 2017)







[Fuente de la nota de pie: Tabla FIR 4-3 nota de pie] La terapia endocrina previa (A frente a B) se clasifica como la siguiente usando datos de CRF:

A) La categoría de «sin antecedentes de tratamiento contra el cáncer de mama metastásico o avanzado (aBC) incluye:

- i. Recaída  $> 12$  meses después de la finalización de (neo) adyuvante ET (terapia endocrina) sin tratamiento posterior para aBC, o
- ii. aBC en el momento del diagnóstico (sin exposición previa a ET).

B) La categoría de tratamiento con hasta una línea de tratamiento endocrino contra el aBC incluye:

- i. Recaída en o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la ET (neo) adyuvante, sin tratamiento posterior para una aBC, o
- ii. Recaída  $> 12$  meses desde la finalización de la ET (neo) adyuvante y la progresión en o después de la ET posterior para una aBC, o
- iii. aBC en el momento del diagnóstico que progresó en o después de ET para un aBC sin tratamiento previo (neo)adyuvante para la enfermedad temprana.

La tasa de beneficio clínico en el brazo Kisqali® en combinación con fulvestrant y en el grupo placebo en combinación con fulvestrant se resume en la Tabla 13.

**Tabla 13 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) según la evaluación del investigador (fecha límite: 3 de noviembre de 2017)**

Análisis	Kisqali® + fulvestrant (%, 95% IC)	Placebo + fulvestrant (%, 95% IC)	p-value
<b>Conjunto de análisis completo</b>	<b>N=484</b>	<b>N=242</b>	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup>	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)	0,000912
Tasa de beneficio clínico <sup>b</sup>	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)	0,020
<b>Pacientes con enfermedad mensurable</b>	<b>N=379</b>	<b>N=181</b>	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup>	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)	0,003
Tasa de beneficio clínico <sup>b</sup>	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)	0,015

<sup>a</sup>TRG: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial

<sup>b</sup>TBC: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o respuesta no completa / enfermedad no progresiva > = 24 semanas).

El estado de salud global / calidad de vida (CdV) fue similar entre el brazo fulvestrant más Kisqali® y el brazo placebo más fulvestrant. La principal medida de CdV preespecificada fue el Tiempo hasta el Deterioro (TTD) en el estado de salud global. El deterioro definitivo del 10% se definió como un empeoramiento del puntaje (escala de salud global EORTC QLQ-C30) en al menos 10% en comparación con el valor inicial, sin mejoría posterior por encima de este umbral observado durante el período de tratamiento o muerte por cualquier causa. La adición de Kisqali® a fulvestrant dio como resultado el retraso en el TTD, en el puntaje de escala de salud EORTC QLQ- C30 global, en comparación con placebo más fulvestrant (mediana no estimable frente a 19,4 meses, HR de 0,795 [IC 95%: 0,602; 1,050]; p-valor 0,051).

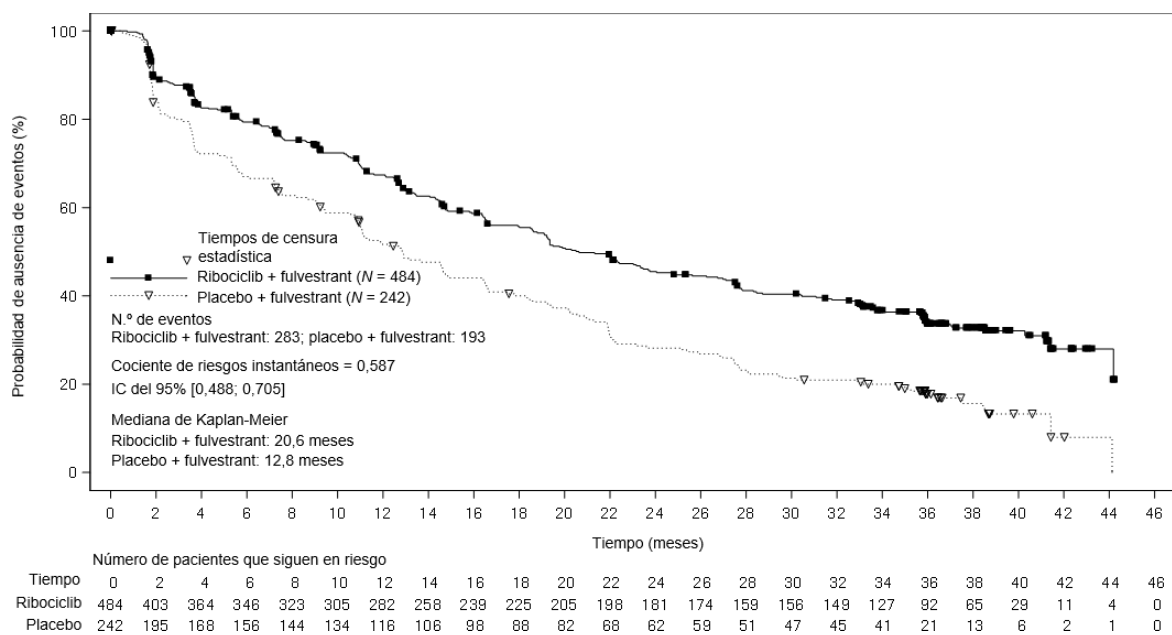
#### **Análisis final de la SG**

Dado que no se había alcanzado la mediana de SLP para los pacientes de primera línea en el momento del análisis primario, se realizó una actualización descriptiva de los resultados de eficacia primaria (SLP) en el momento del segundo análisis intermedio de la SG, y los resultados actualizados de SLP se resumen en la Tabla 14 y la curva de Kaplan-Meier se proporciona en la Figura 18.

**Tabla 14 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia principales (SLP) según la evaluación del investigador (fecha límite: 3 de junio de 2019)**

	Kisqali® + fulvestrant N=484	Placebo + fulvestrantN=242
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana SLP [meses] (95% IC)	20,6 (18,6 – 24,0)	12,8 (10,9 – 16,3)
Cociente de riesgo (95% IC)	0,587 (0,488 – 0,705)	

**Figura 18 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 3 de junio de 2019)**



Los resultados fueron consistentes en los subgrupos de edad preespecificados, quimioterapia u hormonoterapia adyuvante o neoadyuvante previa, afectación hepática y / o pulmonar y enfermedad metastásica ósea únicamente. Los análisis de subgrupos basados en una terapia endócrina previa son presentados en la Tabla 15.

**Tabla 15 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia (SLP) por subgrupos de endocrinoterapia anterior (fecha límite: 3 de junio de 2019)**

	Análisis actualizado de la SLP para el subgrupo con terapia endocrina previa (fecha de corte 3 de junio 19)	
Configuración de primera línea	Ribociclib 600 mg N=237	Placebo N=128
Número de eventos – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Mediana de SLP [meses] (95% IC)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,546 (0,415; 0,718)	
Configuración de segunda línea con una recaída temprana	Ribociclib 600 mgN=237	PlaceboN=109
Número de eventos – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Mediana de SLP [meses] (95% IC)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,571 (0,443; 0,737)	

IC=intervalo de confianza

Definición de primera línea = recidiva de cáncer de mama o recidiva de diagnóstico reciente (de novo) después de 12 meses de la finalización de la terapia endocrina (neo) adyuvante sin tratamiento para la enfermedad avanzada o metastásica.



Definición de segunda línea y una recaída temprana = recaída en o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina (neo) adyuvante sin tratamiento para la enfermedad avanzada o metastásica (recaída temprana), recaída después de 12 meses desde la finalización de la terapia adyuvante (neo) con progresión posterior después de una línea de terapia endocrina para enfermedad avanzada o metastásica, o cáncer de mama avanzado o metastásico en el momento del diagnóstico que progresó después de una línea de terapia endocrina para enfermedad avanzada sin tratamiento adyuvante previo (neo) para la enfermedad temprana.

En el segundo análisis intermedio de SG preespecificado, el estudio cruzó el límite de detención de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) preespecificado, lo que demuestra una mejora estadísticamente significativa en SG.

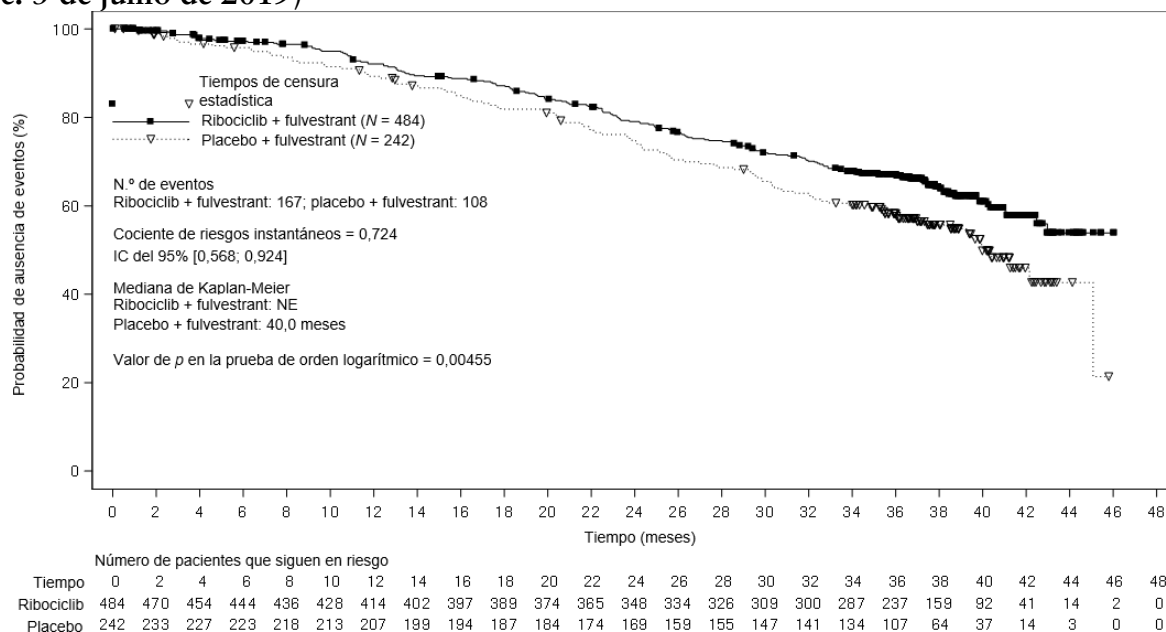
Los resultados de supervivencia global de este análisis intermedio con corte del 03-Jun-19 se proporcionan en la Tabla 16 y en la Figura 19.

**Tabla 16 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia (SG) (fecha límite: 3 de junio de 2019)**

	<b>Kisqali® 600 mg</b>	<b>Placebo</b>
Población total estudiada	N=484	N=242
Número de eventos – n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Mediana de SG [meses] (95% IC)	NE (NE; NE)	40 (37; NE)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,724 (0,568; 0,924)	
Valor p	0,00455	

- [1] El valor P unilateral se obtiene de la prueba de log-rank estratificada por metástasis pulmonares y / o hepáticas, terapia endocrina previa por IRT. El valor P es unilateral y se compara con un umbral de 0,01129 según lo determinado por la función de gasto alfa de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) para un nivel de significancia general de 0,025.
- [2] El cociente de riesgo se obtiene del modelo Cox PH estratificado por metástasis pulmonares y / o hepáticas, terapia endocrina previa por IRT.
- NE = no estimable

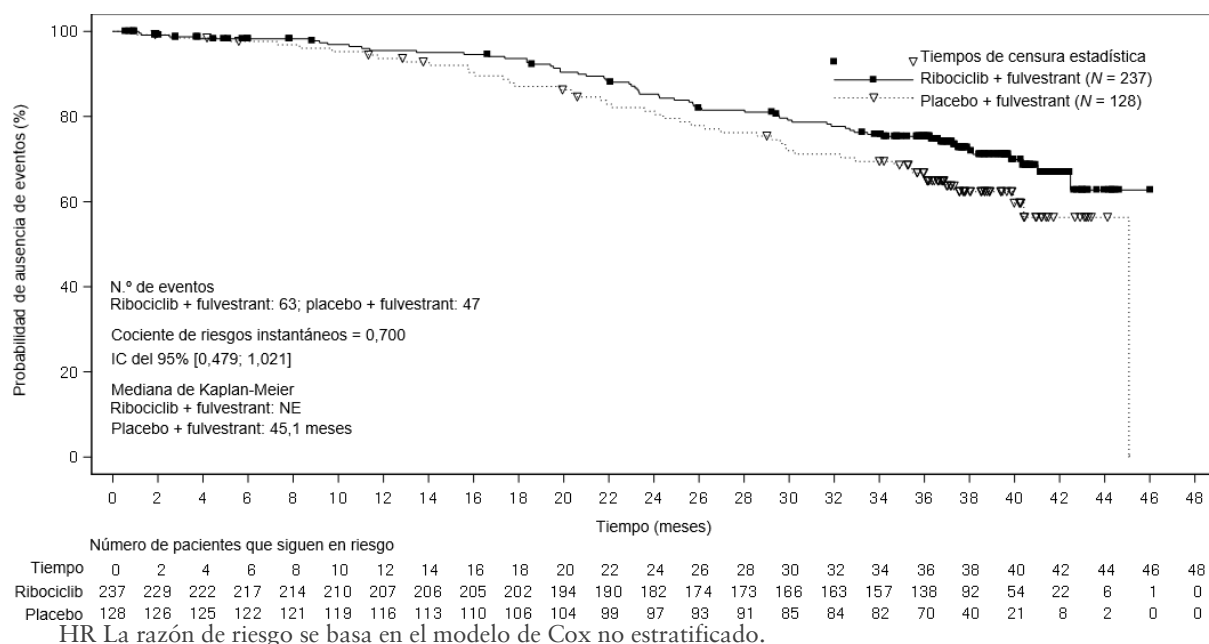
**Figura 19 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA) (fecha límite: 3 de junio de 2019)**



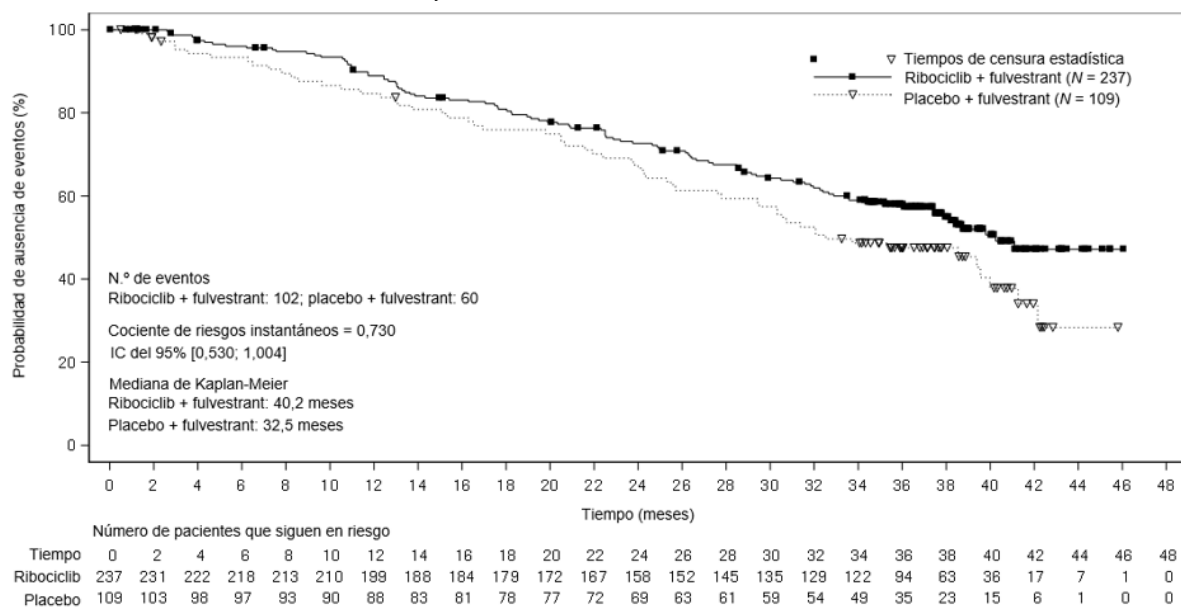
La prueba del orden logarítmico y el modelo de Cox se estratificaron por la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas; por la quimioterapia anterior contra el cáncer avanzado; y por el cofármaco endocrino de la combinación según el IRT.

Los resultados de SG para los análisis de subgrupos se presentan en las Figura 20, Figura 21 y Figura 22.

**Figura 20 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Curva de Kaplan-Meier de la SG en pacientes sin tratamiento anterior que presentaban enfermedad metastásica o avanzada (PCA) (fecha límite: 3 de junio de 2019)**

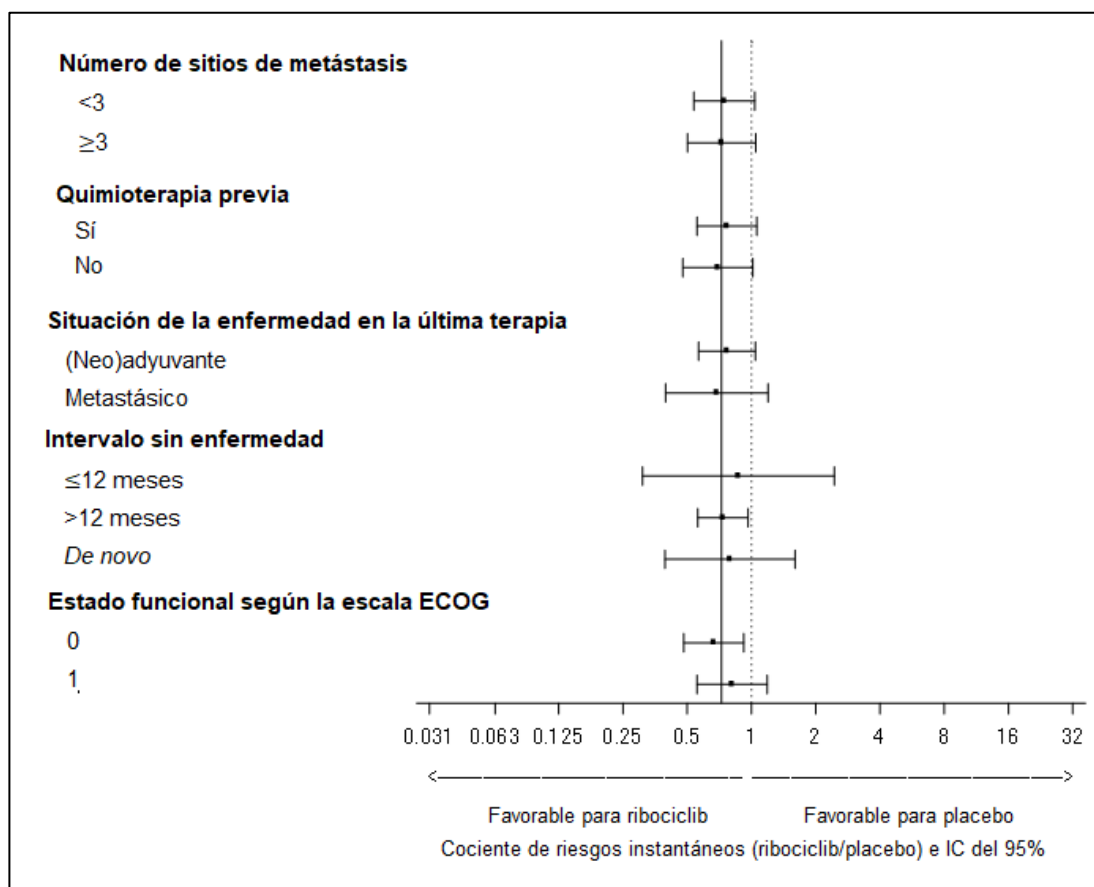
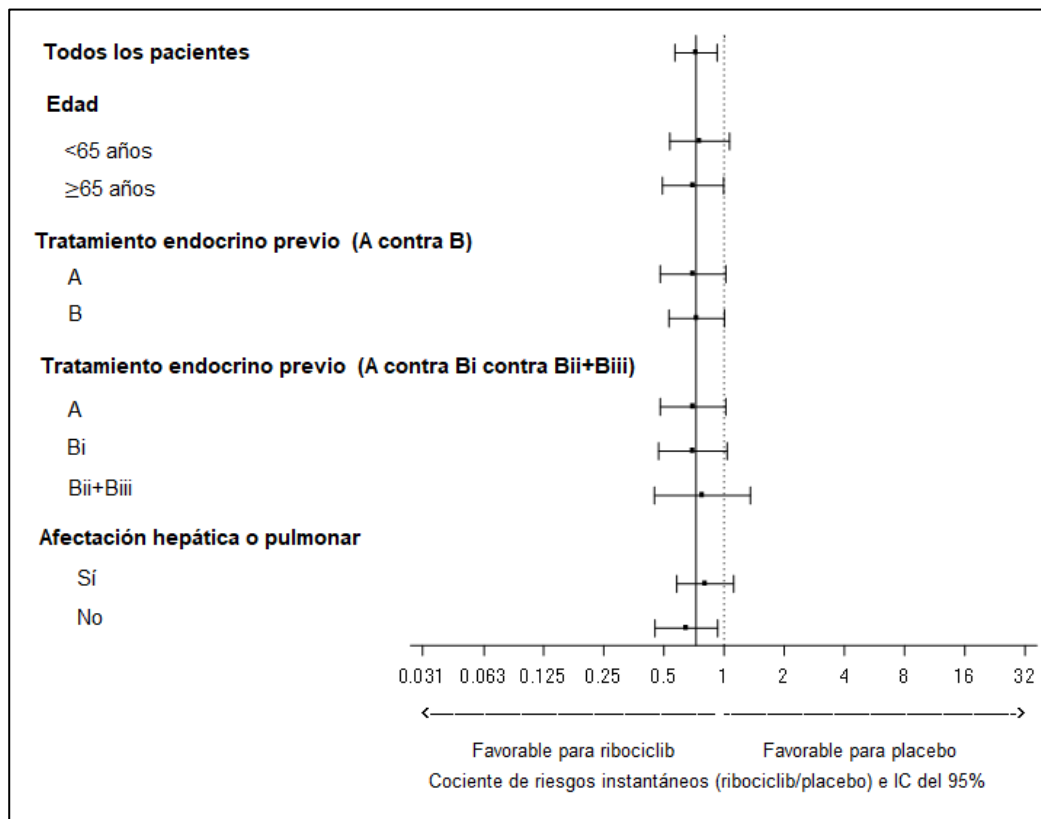


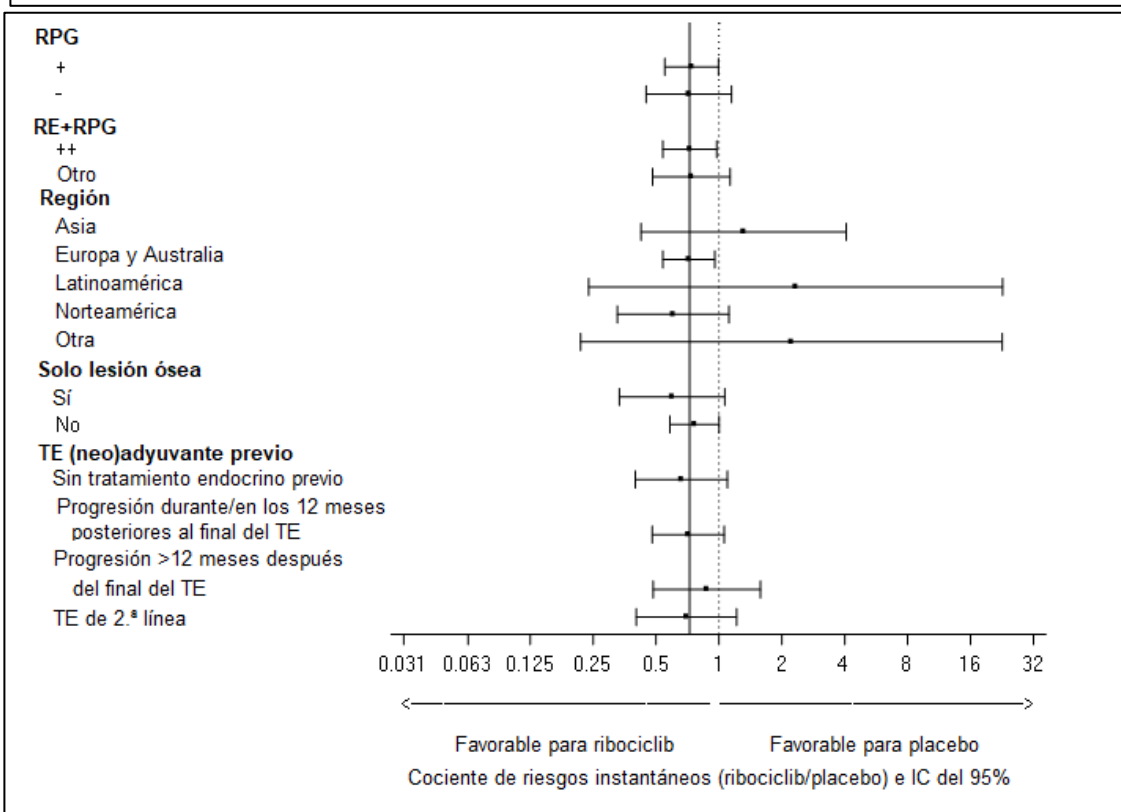
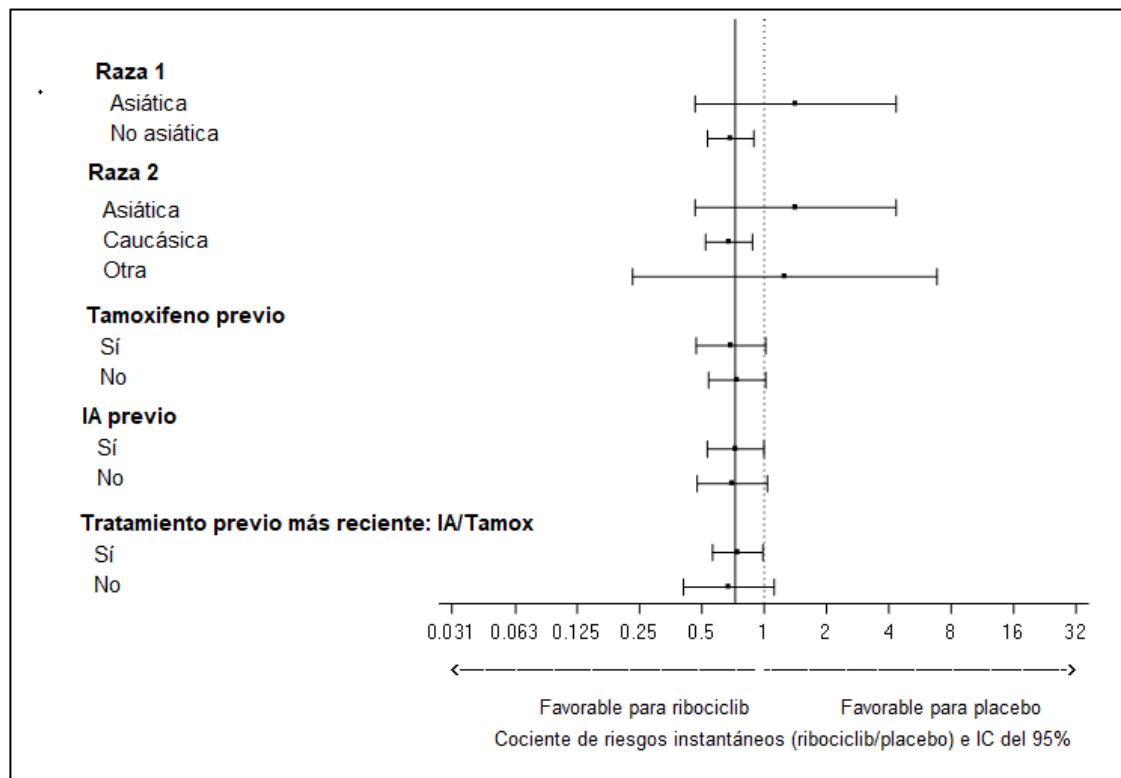
**Figura 21 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Curva de Kaplan-Meier de la SG en pacientes que habían recibido hasta una línea de tratamiento contra la enfermedad metastásica o avanzada (PCA) (fecha límite: 3 de junio de 2019)**



El cociente de riesgos instantáneos se calculó con el modelo de Cox sin estratificar..

**Figura 22 - Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Diagrama de bosque de la SG en el análisis por subgrupos (PCA) (fecha límite: 3 de junio de 2019)**





La línea vertical punteada indica ausencia de efecto; la línea vertical continua indica efecto terapéutico global.

El cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) se calculó con un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado por la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas y por la endocrinoterapia anterior según el SIR.

La excepción son los análisis por subgrupos de factores de estratificación (presencia de metástasis pulmonares o hepáticas y endocrinoterapia anterior), en los que se usan modelos sin estratificar. Los subgrupos se crearon a partir de la información consignada en el CRD.

Además, el tiempo de progresión en la terapia de la siguiente línea o la muerte (SLP2) en pacientes en el grupo de Kisqali<sup>®</sup> fue más largo en comparación con los pacientes en el grupo de placebo (HR: 0,670 (IC 95%: 0,542; 0,830)) en la población general del estudio. La mediana de SLP2 fue de 39,8 meses (IC 95%: 32,5; NE) para el grupo de Kisqali<sup>®</sup> y 29,4 meses (IC 95%: 24,1; 33,1) en el grupo de placebo.

#### **Eficacia clínica en pacientes aquejadas de cáncer de mama con positividad de RH y negatividad de HER2 (estudio CLEE011X2107)**

El ensayo CLEE011X2107 es un estudio multicéntrico de fase Ib de la combinación de Kisqali<sup>®</sup> con letrozol, administrados con o sin alpelisib, en pacientes adultas que padecen de cáncer de mama avanzado con positividad de RH y negatividad de HER2. La combinación de 600 mg/d de Kisqali<sup>®</sup> (administrado durante 3 semanas seguidas de una semana sin tratamiento) y 2,5 mg/d de letrozol se estudió en la fase de administración de dosis escalonadas (pacientes con tratamiento previo [n = 19]) y en la fase de continuación con la dosis elegida (pacientes de primera línea [n = 28]) en uno de los grupos del estudio.

Los datos de las pacientes tratadas en primera línea con 600 mg de Kisqali<sup>®</sup> + 2,5 mg de letrozol revelan una actividad clínica que se refleja en la TRG y la TBC: la TRG fue del 39,3% y la TBC, del 78,6%. La proporción de pacientes sin progresión al cabo de 15 meses, estimada por el método de Kaplan-Meier, era del 57,5% en la fase de continuación. En las 24 pacientes con tumor mensurable, la TRG fue del 45,8% y la TBC, del 79,2%.

#### **Estudio CLEE011A2404 (COMPLEEMENT-1)**

Kisqali<sup>®</sup> se evaluó en un estudio clínico de fase IIIb, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que se comparó el ribociclib en combinación con letrozol en mujeres pre y posmenopáusicas y en varones con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2– que no habían recibido hormonoterapia previa contra el cáncer avanzado. Las mujeres premenopáusicas y los varones también recibieron goserelina o leuprolida.

En el estudio participaron 3246 pacientes, incluidos 39 varones, que recibieron 600 mg de Kisqali<sup>®</sup> por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso; 2,5 mg de letrozol por vía oral una vez al día durante 28 días; 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. Las pacientes recibieron tratamiento hasta que se observó progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La mediana de edad de los varones que participaron en el estudio era de 62 años (intervalo: 33-80). El 38,5% de esos pacientes eran mayores de 65 años, incluido un 10,3% que tenían al menos 75 años. Los varones participantes eran de raza blanca (71,8%), asiática (7,7%) y negra (2,6%) y no se conocía la raza del 17,9%. Casi todos los pacientes varones (97,4%) presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG. La mayoría de los pacientes varones (97%) presentaban 4 o menos metástasis, principalmente óseas y viscerales (69,2% cada una).

En la Tabla 17 se resumen los resultados de eficacia obtenidos en pacientes varones.

#### **Tabla 17 - Resultados de eficacia del estudio COMPLEEMENT-1 (A2402) en pacientes varones<sup>1</sup> según la evaluación del investigador (población por intención de tratar)**

	Kisqali® + Letrozol + Goserelina o Leuprorelina
Tasa de respuesta global*, <sup>2</sup>	N = 32
(95% IC)	46,9 (29,1; 65,3)
Duración de la respuesta <sup>3</sup>	N = 15
Mediana (meses, 95% IC)	NR (21,3; NR)
Pacientes con DoR ≥ 12 meses, n (%)	12 (80,0%)
Tasa de beneficio clínico <sup>4</sup>	
(95% IC)	71,9 (53,3; 86,3)

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; NR, no alcanzado.

\*Basado en respuestas confirmadas.

<sup>1</sup>Pacientes con enfermedad medible; 7 pacientes no tenían enfermedad medible.

<sup>2</sup>Evaluación del investigador.

<sup>3</sup>Proporción de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial.

<sup>4</sup>Proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o enfermedad no completa/no progresiva ≥24 semanas).

### Datos sobre toxicidad preclínica

Ribociclib se evaluó en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y fototoxicidad.

### Seguridad farmacológica

Ribociclib no afecta el funcionamiento del sistema nervioso central ni del aparato respiratorio. 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 a la exposición que se espera obtener en pacientes tratadas con la dosis más alta recomendada de 600 mg. Asimismo, cabe la posibilidad de que se induzcan contracciones ventriculares prematuras a exposiciones elevadas (aproximadamente 5 veces la C<sub>máx</sub> clínica anticipada).

### Toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas (con la pauta de 3 semanas de tratamiento y 1 semana sin tratamiento) de 27 semanas de duración en ratas y de 39 semanas de duración en perros revelaron que el principal órgano afectado por la toxicidad de ribociclib era el sistema hepatobiliar (cambios proliferativos, colestasis, cálculos del tamaño de granos de arena en la vesícula biliar y bilis espesa). Los órganos, aparatos o sistemas afectados en asociación con la acción farmacológica de ribociclib en los estudios con dosis repetidas fueron la médula ósea (hipocelularidad), el sistema linfático (reducción linfocítica), la mucosa intestinal (atrofia), la piel (atrofia), los huesos (disminución de la osteogénesis), los riñones (degeneración y regeneración simultánea de las célulasepiteliales de los túbulos) y los testículos (atrofia). Aparte de la atrofia observada en los testículos, que tendía a revertir, el resto de las alteraciones revertían por completo al cabo de un período de 4 semanas sin tratamiento. Dichos efectos pueden estar vinculados a un efecto antiproliferativo directo en las células germinativas testiculares que da por resultado la atrofia de los conductos seminíferos. La exposición a ribociclib en los estudios de toxicidad en animales era por lo general inferior o igual a la observada en las pacientes que reciben dosis múltiples de 600 mg/d (basada en el AUC).

### Toxicidad para la función reproductora y fecundidad

Ver “Embarazo, lactancia, mujeres con capacidad de procrear y pacientes varones” en “PRECAUCIONES”.

### Genotoxicidad

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas mamíferos *in vitro* e *in vivo*, con o sin activación metabólica, no revelaron ninguna evidencia de que ribociclib sea potencialmente mutágeno.

### ***Fototoxicidad***

Ribociclib absorbe luz en la gama de los rayos ultravioletas A y B. Una prueba de fototoxicidad *in vitro* no identificó ningún potencial fototóxico relevante para ribociclib. El riesgo de que ribociclib cause fotosensibilización en las pacientes se considera muy bajo.

### ***Carcinogenia***

La carcinogenia de ribociclib se evaluó en un estudio de 2 años de duración en ratas.

La administración oral de ribociclib durante 2 años provocó una mayor incidencia de tumores epiteliales del endometrio e hiperplasia glandular y escamosa uterina o cervicouterina en ratas hembra tratadas con dosis  $\geq 300$  mg/kg/d; también aumentó la incidencia de tumores foliculares en las glándulas tiroideas de las ratas macho con dosis de 50 mg/kg/d. La exposición media en el estado de equilibrio ( $AUC_{0-24h}$ ) en las ratas hembra y macho que evidenciaron cambios neoplásicos fue entre 1,2 y 1,4 veces mayor que la de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 600 mg/d, respectivamente, y entre 2,2 y 2,5 veces mayor que la de los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 400 mg/d, respectivamente.

Se observaron otras alteraciones proliferativas no neoplásicas, como un mayor número de focos de hepatocitos alterados en el hígado (células basófilas y claras) e hiperplasia de células intersticiales testiculares (células de Leydig) en las ratas macho que recibieron dosis  $\geq 5$  mg/kg/d y 50 mg/kg/d, respectivamente.

El mecanismo para los hallazgos tiroideos en hombres se considera una inducción de enzimas microsomales específica de roedores en el hígado, sin relevancia para los humanos. Los efectos sobre el útero/cuello uterino y sobre las células intersticiales testiculares (células de Leydig) están relacionados con la hipoprolactinemia prolongada secundaria a la inhibición de la función de las células lactotrópicas en la glándula pituitaria por inhibición de CDK4, alterando el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Cualquier posible aumento del cociente estrógeno/progesterona en los seres humanos a través de este mecanismo se vería compensado por la acción inhibitoria de la terapia antiestrogénica concomitante sobre la síntesis de estrógenos, ya que, en los seres humanos, Kisqali<sup>®</sup> está indicado en combinación con un fármaco que reduce los niveles de estrógeno.

Teniendo en cuenta las importantes diferencias entre los roedores y los seres humanos en lo relativo a la síntesis y la función de la prolactina, no se espera que este modo de acción tenga consecuencias para los seres humanos.

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Kisqali<sup>®</sup> debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Kisqali<sup>®</sup> se puede tomar con o sin alimentos (ver Interacciones del fármaco con alimentos).

El tratamiento con Kisqali<sup>®</sup> en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, o en varones, debe incluir la coadministración de un agonista de la LHRH conforme a las normas de la práctica clínica local.

### **Posología**

#### ***Población destinataria general***

#### **Cáncer de mama temprano**

La dosis recomendada de Kisqali® es de 400 mg (2 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días.

En pacientes con cáncer de mama temprano, se continuará el tratamiento con Kisqali® hasta que hayan transcurrido 3 años o hasta que reaparezca la enfermedad o se produzca una toxicidad inaceptable.

En pacientes con cáncer de mama temprano, la dosis recomendada de letrozol, cuando se administre con Kisqali®, es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol. En pacientes con cáncer de mama temprano, la dosis recomendada de anastrozol, cuando se administre con Kisqali®, es de 1 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del anastrozol.

En cuanto a la posología y administración del inhibidor de la aromatasas, consulte la información para la prescripción completa pertinente.

#### Cáncer de mama avanzado o metastásico

La dosis recomendada de Kisqali® es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, la dosis recomendada de letrozol, cuando se administre con Kisqali®, es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol.

En cuanto a la posología y administración del inhibidor de la aromatasas, consulte la información para la prescripción completa pertinente.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, la dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Kisqali® es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y una vez al mes a partir de ese momento. Consulte la información de prescripción completa de fulvestrant.

Las pacientes con cáncer de mama temprano y cáncer de mama avanzado o metastásico deben tomar la dosis de Kisqali® y de letrozol/anastrozol o del IA aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

#### **Modificaciones posológicas**

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali®. Si fuera necesario reducir la dosis, las directrices recomendadas para reducir la dosis en caso de reacciones adversas figuran en la Tabla 18.

**Tabla 18 - Directrices de modificación posológica en caso de reacciones adversas**

	Kisqali®	
	Dosis	Número de comprimidos
<b>Cáncer de mama temprano</b>		
Dosis inicial	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg
<b>Cáncer de mama avanzado o metastásico</b>		
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

\*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.



En las Tabla 19, Tabla 20, Tabla 21, Tabla 22 y Tabla 23 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. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

**Tabla 19 - Modificaciones posológicas y tratamiento en caso de neutropenia**

Neutropenia	Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm <sup>3</sup> a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm <sup>3</sup> )	Grado 3 Neutropenia febril*	Grado 4 (CAN <500/mm <sup>3</sup> )
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el Grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali® en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de Grado 3, interrumpa la administración de Kisqali® hasta que descienda a Grado ≤2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que la neutropenia sea de Grado ≤ 2. Reanude la administración de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el Grado sea ≤ 2. Reanude la administración de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali®, debe realizarse un hemograma completo.

Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali® deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

*\*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C (o una temperatura persistente de 38 °C o superior durante más de una hora y/o una infección concurrente).*

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

**Tabla 20 - Modificaciones posológicas y tratamiento en caso de toxicidad hepatobiliar**

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de Grado 2, vuelva a administrar Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali®.	Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el Grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de Grado 3, retire el tratamiento con Kisqali®.	Retire el tratamiento con Kisqali®.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del Grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son >3 × LSN y la bilirrubina total es >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali®.			

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali®, deben realizarse pruebas de la función hepática (PFH).

Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali® deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

En caso de observarse anomalías de Grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.

\*Inicio = antes de administrar el tratamiento.

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

**Tabla 21 - Modificaciones posológicas y tratamiento en caso de prolongación del intervalo QT**

Prolongación del intervalo QTcF*	Cáncer de mama temprano	Cáncer de mama avanzado o metastásico
>480 ms y ≤500 ms	Interrumpa el tratamiento con Kisqali® y espere hasta que el QTcF sea <481 ms	
	Reanude a la misma dosis	Reduzca a la dosis inmediatamente inferior
	Si reaparece un intervalo QTcF ≥481 ms, interrumpa la administración de Kisqali® y espere hasta que el QTcF sea <481 ms, luego reanúdela al nivel de dosis inmediatamente inferior.	
>500 ms	Interrumpa el tratamiento con Kisqali® y espere hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms, luego reanúdelo al nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece un intervalo QTcF >500 ms, retire el tratamiento con Kisqali®.	

Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali®.

Nota: Si fuera preciso reducir más la dosis de 200 mg, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali®.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica en pacientes con cáncer de mama temprano o con cáncer de mama avanzado o metastásico.

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

En caso de prolongación del intervalo QTcF en cualquier momento durante el tratamiento, se recomienda realizar el control ECG con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de mama temprano o con cáncer de mama avanzado o metastásico.

\*QTcF = intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia.

**Tabla 22 - Modificaciones posológicas y tratamiento en caso de EPI/neumonitis**

EPI/neumonitis	Grado 1 (asintomático)	Grado 2 (sintomático)	Grado 3 o 4 (severo)
	No se requiere ajuste de dosis. Inicie la terapia médica adecuada y monitoree según esté clínicamente indicado	Interrumpa Kisqali® hasta la recuperación a Grado ≤1, luego reanude Kisqali® al siguiente nivel de dosis más bajo*.	Discontinúe Kisqali®

Calificación según CTCAE Versión 4.03.

\*Se debe realizar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio cuando se considera reanudar Kisqali®

EPI = enfermedad pulmonar intersticial.

**Tabla 23 - Modificaciones posológicas y tratamiento en caso de otras reacciones adversas\***

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el Grado sea $\leq 1$ , y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de Grado 3, vuelva a administrar Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali®.

*\*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.*

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

Consultar la información de prescripción completa del inhibidor de aromatasas, fulvestrant o del agonista de LHRH coadministrado para las directrices relativas a la modificación posológica en caso de toxicidad u otra información de seguridad relevante.

### **Modificaciones posológicas para administrar Kisqali® con inhibidores potentes de la CYP3A**

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali® con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con una baja capacidad de inhibición de la CYP3A.

En pacientes con cáncer de mama temprano, si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali® a 200 mg una vez al día.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, si fuera indispensable coadministrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali® a 400 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali® (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor potente de la CYP3A) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor potente de la CYP3A (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, Interacciones y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

### **Poblaciones especiales**

#### ***Insuficiencia renal***

Basado en el análisis farmacocinético de la población y datos de los ensayos clínicos de pacientes con cáncer, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

En base a un estudio de insuficiencia renal en sujetos sanos y sujetos sin cáncer con insuficiencia renal grave, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. Kisqali® no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia renal grave (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

#### ***Insuficiencia hepática***

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con cáncer de mama temprano y disfunción hepática.

Según los resultados de un estudio de la insuficiencia hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (Grado A de la clasificación de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en los pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico y con insuficiencia hepática moderada (Grado B de la clasificación de Child-Pugh) o severa (Grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400mg. No se ha estudiado Kisqali® en pacientes con cáncer de mama e insuficiencia hepática moderada o severa (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Consultar la información de prescripción completa del inhibidor de aromatasas, fulvestrant o del agonista de LHRH co-administrado, para la modificación posológica en caso de insuficiencia hepática.

### ***Pacientes pediátricos***

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali® en esta población.

### ***Pacientes mayores de 65 años***

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

### **Modo de administración**

Kisqali® debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si el paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria 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.

### **CONTRAINDICACIONES**

Kisqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS**

#### **Neutropenia**

La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Los médicos deben pedir a las pacientes que notifiquen sin demora cualquier tipo de fiebre (ver REACCIONES ADVERSAS). En pacientes con cáncer de mama temprano (estudio clínico de fase III NATALEE [O12301C]), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia (62,5%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de Grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 45,1% de los pacientes que recibieron Kisqali® más un IA.

Entre los pacientes con cáncer de mama temprano que presentaron neutropenia de Grado 2, 3 o 4 en el estudio clínico de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 0,6 meses. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de Grado  $\geq 3$  (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de Grado  $< 3$ ) fue de 0,3 meses en el grupo que recibió Kisqali® más un IA. Se observó neutropenia febril en el 0,3% de las pacientes que recibieron Kisqali® más un IA.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (de los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301)), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los datos de laboratorio) en el 62,0% de los pacientes que recibieron Kisqali® más cualquier combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre los pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que presentaron una neutropenia de Grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de Grado  $\geq 3$  (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de Grado  $< 3$ ) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali® más cualquier combinación. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a Kisqali® en los ensayos clínicos de fase III.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali® debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali®, según se describe en la Tabla 19 (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En los pacientes que presenten neutropenia de Grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali®. En las pacientes que presenten neutropenia de Grado 3 afebril se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que el Grado  $\leq 2$  y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de Grado 3 afebril, se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta recuperación y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En los pacientes que presenten neutropenia febril de Grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos —RAN $< 1000/\text{mm}^3$  con un único episodio de fiebre  $> 38,3^\circ\text{C}$  o fiebre superior a  $38^\circ\text{C}$  durante más de una hora) o en las que presenten neutropenia de Grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que el Grado  $\leq 2$  y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

### **Toxicidad hepatobiliar**

En los ensayos clínicos de fase III en pacientes con cáncer de mama temprano o con cáncer de mama avanzado o metastásico se observaron elevaciones de las transaminasas.

En pacientes con cáncer de mama temprano, se notificaron elevaciones de Grado 3 o 4 en la ALT (7,6% frente a 0,7%) y la AST (4,7% frente a 0,5%) en el grupo de Kisqali® más un IA en comparación con el grupo del IA solo, respectivamente. En el grupo tratado con Kisqali® más un IA se notificaron elevaciones de Grado 4 de la ALT (1,5%) y la AST (0,8%). No se notificaron elevaciones de Grado 4 de la AST en el grupo del IA solo, pero sí se notificó 1 caso ( $< 0,1\%$ ) de aumento de Grado 4 de la ALT en el grupo del IA solo.

En el estudio clínico de fase III, el 80,9% (165/204) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de Grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre los pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 o 4, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 2,8 meses en el grupo tratado con Kisqali® más un IA. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o un Grado  $\leq 2$ ) fue de 0,7 meses en el grupo que recibió Kisqali® más un IA.

Ocho pacientes tratados con KISQALI® más un IA presentaron elevaciones concurrentes de la ALT o la AST  $>3 \times \text{LSN}$  y de la bilirrubina total  $>2 \times \text{LSN}$ , con concentraciones normales de fosfatasa alcalina (en seis pacientes las concentraciones de ALT o AST se normalizaron en los 65-303 días siguientes a la retirada de KISQALI®).

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, en los grupos de KISQALI® más cualquier tratamiento en combinación y del placebo más cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de Grado 3 o 4 de la ALT (KISQALI® + cualquier combinación: 11,2%; placebo + cualquier combinación: 1,7%) y de la AST (KISQALI® + cualquier combinación: 7,8%; placebo + cualquier combinación: 2,1%). En los grupos de KISQALI® más cualquier tratamiento en combinación y del placebo más cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 0,2%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los ensayos clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de Grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con KISQALI® + cualquier combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de Grado  $\leq 2$ ) fue de 21 días en el grupo tratado con KISQALI® + cualquier combinación.

En 6 pacientes (4 en estudio A2301) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del límite superior de la normalidad acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces el límite superior de la normalidad, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis, y en todas ellas las cifras se normalizaron en un máximo de 154 días desde la retirada del tratamiento con KISQALI®; y 2 pacientes en el Estudio F2301, cuyos niveles se recuperaron a la normalidad dentro de los 121 y 532 días, respectivamente, después de la interrupción de KISQALI®. No se informaron estos casos en el Estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con KISQALI® en pacientes con cáncer de mama temprano o con cáncer de mama avanzado o metastásico. Los PFH deben ser monitoreados cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con KISQALI®, según se describe en la Tabla 20 (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). No se han establecido recomendaciones para los pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado  $\geq 3$  al inicio.

A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en caso de toxicidad hepatobiliar:

- Para pacientes con AST y/o ALT elevadas al inicio (previo al inicio del tratamiento), sin un incremento en la bilirrubina total (BT) superior a  $2 \times \text{LSN}$ : No es preciso ajustar la dosis de KISQALI® en las pacientes que presenten una elevación de Grado 1 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre  $>\text{LSN}$  y  $3 \times \text{LSN}$ ).
- En pacientes con una elevación inicial de Grado  $<2$  (elevación de la AST y/o la ALT comprendida entre  $<\text{LSN}$  y  $3 \times \text{LSN}$ ), si aparece una elevación de Grado 2 (elevación de la AST y/o la ALT comprendida entre  $>3$  y  $5 \times \text{LSN}$ ), se interrumpirá la administración de KISQALI® hasta que los valores sean de Grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si vuelve a aparecer una elevación de Grado 2, se reanudará la administración de KISQALI® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

- En pacientes con Grado 2 al inicio (elevación de la AST y/o la ALT comprendida entre  $>3$  y  $5 \times \text{LSN}$ ), si se mantiene el Grado 2, no es preciso interrumpir la administración de Kisqali®.
- En pacientes en las que aparezca una elevación de Grado 3 (elevación de la ALT y/o la AST comprendida entre  $>5$  y  $20 \times \text{LSN}$ ) se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que los valores regresen a un Grado igual o inferior al inicial, y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de Grado 3, se retirará el tratamiento con Kisqali®.
- En pacientes en las que aparezca una elevación de Grado 4 (elevación de la ALT y/o la AST  $>20 \times \text{LSN}$ ) se retirará el tratamiento con Kisqali®.

A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT acompañadas de aumento de la bilirrubina total sin colestasis:

- Con independencia del Grado inicial, en todas las pacientes en las que se observe un aumento de la bilirrubina total  $>2 \times \text{LSN}$  acompañado de una elevación de la ALT y/o la AST  $>3 \times \text{LSN}$  se retirará el tratamiento con Kisqali®.

### **Prolongación del intervalo QT**

No deben recibir Kisqali® las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o que corran un elevado riesgo de presentarla, como pacientes con:

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

Debe evitarse la administración de Kisqali® con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede producir una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTcF (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, Interacciones y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES). Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali® en combinación con el tamoxifeno (ver Ensayos clínicos).

En el ensayo clínico NATALEE de fase III efectuado en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron 400 mg de Kisqali® más un IA, el examen de los datos del ECG reveló que 3 pacientes (0,1%) tenían un intervalo QTcF  $>500$  ms con posterioridad al inicio y 19 pacientes (0,8%) presentaban un aumento de  $>60$  ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de muerte súbita o taquicardia helicoidal.

En los ensayos clínicos de fase III, en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron 600 mg de Kisqali® más cualquier combinación el examen de los registros electrocardiográficos reveló que 15 pacientes (1,4%) presentaron un intervalo QTcF posterior al inicio  $>500$  ms y en 61 pacientes (5,8%) el intervalo QTcF se prolongó  $>60$  ms respecto al inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento QTcF medio observado desde el inicio fue aproximadamente más de 10 mseg más alto en el subgrupo tamoxifeno más placebo en comparación con el subgrupo IANE más placebo, lo que sugiere que el tamoxifeno tuvo un efecto de prolongación QTcF que puede contribuir al QTcF observado en el grupo de ribociclib más tamoxifeno (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES Electrofisiología cardíaca). En el grupo placebo, se produjo un aumento de  $>60$  mseg desde el inicio en 6/90 (6,7%) de los pacientes que recibieron tamoxifeno, y en ningún paciente que recibió un IANE. Se observó un aumento de  $>60$  mseg desde el inicio en el intervalo QTcF en 14/87 (16,1%) pacientes que recibieron ribociclib más tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de los pacientes que recibieron ribociclib más un IANE.



Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento en pacientes con cáncer de mama temprano o cáncer de mama avanzado o metastásico. Solo se empezará a administrar Kisqali® si el paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo y cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con cáncer de mama temprano o con cáncer de mama avanzado o metastásico, al comienzo de los seis primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante la terapia con Kisqali®.

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali® será la que determine si hay que interrumpir la administración,

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >480 ms y ≤500 ms:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali®.
- Si la prolongación del intervalo QTcF desciende a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali® en el mismo nivel de dosis si la dosis inicial era de 400 mg (en pacientes con cáncer de mama temprano).
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali® en el siguiente nivel de dosis más bajo si la dosis inicial era de 600 mg (en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico).
- Si se vuelve a registrar un QTcF ≥481 ms, se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que el intervalo vuelva a ser <481 ms y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Si el intervalo QTcF >500 ms, se deben realizar ECGs repetidas:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali®.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al inicial y también se observan taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali®.

### **Toxicidad para la función reproductora**

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali® puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali® y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis (ver Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

### **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® (ver Reacciones adversas).

Si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, deberá interrumpirse la administración de Kisqali® hasta determinar la causa de la reacción. Se recomienda consultar sin demora a un dermatólogo para obtener un diagnóstico más exacto y el tratamiento adecuado.

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

### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis**

Se han informado casos de EPI / neumonitis con inhibidores de CDK4 / 6, incluido reporte de casos fatales.

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con cáncer de mama temprano, se notificó EPI/neumonitis en el 1,5% de los pacientes (Grado 1-2).

En los estudios clínicos de fase III en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, se informó EPI/neumonitis en el 1,6% de los pacientes (de cualquier Grado; el 0,4% fue de Grado 3-4 y el 0,1% tuvo desenlace mortal).

Se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis con Kisqali® en el entorno posterior a la comercialización (ver REACCIONES ADVERSAS).

Según la gravedad de la EPI / neumonitis los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento, reducción de la dosis o interrupción permanente como se describe en la Tabla 22 (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI / neumonitis que pueden incluir hipoxia, tos y disnea. En pacientes que desarrollan EPI / neumonitis de Grado 1, no se requiere ajuste de dosis. Deben iniciarse una terapia médica adecuada y un monitoreo, según esté clínicamente indicado. En pacientes que desarrollaron EPI / neumonitis de Grado 2, el tratamiento con Kisqali® debe interrumpirse hasta la recuperación a Grado  $\leq 1$ , y luego Kisqali® puede reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo. Para EPI / neumonitis de Grado 3 o 4, Kisqali® debe suspenderse permanentemente (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

Ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A *in vivo*. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad de la isoforma CYP3A pueden alterar la farmacocinética de ribociclib.

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

La coadministración de ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, multiplica por 3,21 la exposición a una dosis única de 400 mg de ribociclib en sujetos sanos. Las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico (FCF) con ritonavir coadministrado (100 mg dos veces al día) permitieron estimar que la  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  del ribociclib (400 mg una vez al día) en el estado de equilibrio eran 1,47 y 1,84 veces mayores, respectivamente, en las pacientes con cáncer de mama temprano y 1,29 y 1,47 veces mayores, respectivamente, en las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A incluyendo, pero no limitado a claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con una baja capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

En pacientes con cáncer de mama temprano que estén recibiendo 400 mg de Kisqali®, si no puede evitarse la administración simultánea de Kisqali® con un inhibidor potente de la CYP3A, se deberá reducir la dosis de Kisqali® a 200 mg.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que estén recibiendo 600 mg de Kisqali®, 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). No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En pacientes con cáncer de mama temprano o cáncer de mama avanzado o metastásico, si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali® (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali®, es necesario modificarla dosis (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN) o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Se debe pedir a las pacientes que no consuman la fruta pomelo ni jugo de pomelo, pues es un inhibidor conocido de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición a ribociclib.

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

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática a ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A incluidos, pero no limitados a fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*). Se debe considerar la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

#### ***Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib***

La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali® (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali® a la dosis clínicamente pertinente de 600 mg probablemente aumentará 5,2 veces el AUC del midazolam.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali® se administre con sustratos de la CYP3A de índice terapéutico estrecho. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un índice terapéutico estrecho tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, dado que ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali® (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibidor por parte de ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble) (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

#### ***Medicamentos que son sustratos de transportadores***

Evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali® tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias gp-P, OAT1/3, OATP1B1/B3, MATE2K y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

### **Interacciones del fármaco con alimentos**

Kisqali® puede administrarse con o sin alimentos (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción de ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la  $C_{máx}$ : 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del  $AUC_{0-\infty}$ : 1,06; IC del 90%: 1,01; 1,12 (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

### **Medicamentos que elevan el pH gástrico**

Ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5).

Aunque no se ha evaluado la administración conjunta de Kisqali® con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico en un ensayo clínico, no se ha observado una alteración de la absorción de ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

### **Interacciones previstas**

#### ***Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT***

Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali® con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos. Se evitará, pues, el uso simultáneo de antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol) y cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT (p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida, ondansetrón intravenoso). No se recomienda el uso de Kisqali® en combinación con tamoxifeno. (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

### **Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

#### ***Embarazo***

##### **Resumen de los riesgos**

Según los datos en animales y el modo de acción del fármaco, es posible que Kisqali® cause daño al feto si se administra a una embarazada.

Se debe avisar a la paciente que existe un riesgo para el feto si Kisqali® se usa durante la gestación o si la paciente queda embarazada mientras está tomando Kisqali®.

No se han realizado estudios apropiados con grupos comparativos en embarazadas. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han mostrado que ribociclib es embriotóxico, fetotóxico y teratógeno. Tras la exposición prenatal se observó una mayor incidencia de pérdidas posimplantacionales y una disminución de los pesos fetales en las ratas, y ribociclib resultó teratógeno en las conejas, como evidenció la mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) a exposiciones menores o 1,5 veces mayores que la exposición humana obtenida con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d basada en el AUC. No se dispone de datos sobre el riesgo asociado al fármaco en seres humanos.

##### **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 1000 mg/kg/d resultó letal para las progenitoras. Con la dosis de 300 mg/kg/d, tanto la ligera tendencia, no perjudicial, a un menor aumento de peso en las progenitoras como la toxicidad fetal, que se hizo patente en la disminución del peso de los fetos acompañada de alteraciones óseas, se consideraron pasajeras o relacionadas con el menor peso de los fetos. Con las dosis de 50 o 300 mg/kg/d no se apreciaron efectos en la mortalidad embriofetal ni efectos adversos en la morfología fetal. Se consideró que la dosis (máxima) que no produce toxicidad materna (NOAEL) era de 300 mg/kg/d y que la dosis (máxima) que no produce efectos (NOEL) en el desarrollo embriofetal era de 50 mg/kg/d.

En las conejas, las dosis  $\geq 30$  mg/kg/d produjeron efectos adversos en el desarrollo embriofetal, a juzgar por la mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y en el crecimiento fetal (disminución del peso fetal). Entre dichas anomalías figuraban lóbulos pulmonares reducidos o pequeños, presencia de un vaso sanguíneo adicional en el arco aórtico y hernia diafragmática; lóbulo pulmonar accesorio ausente o lóbulos pulmonares (parcialmente) fusionados y lóbulo pulmonar accesorio reducido o pequeño (con las dosis de 30 y 60 mg/kg); costillas decimoterceras supernumerarias o rudimentarias, hioides deforme e hipofalangia en el pulgar. No hubo indicios de mortalidad embriofetal. Se consideró que la dosis (máxima) que no produce toxicidad materna (NOEL) era de al menos 30 mg/kg/d y que la dosis (máxima) que no afecta el desarrollo embriofetal era de 10 mg/kg/d.

Con la dosis de 300 mg/kg/d en las ratas y de 30 mg/kg/d en las conejas se obtiene una exposición sistémica materna (AUC) de 13 800 ng·h/ml y 36 700 ng·h/ml, respectivamente, que es menor o 1,5 veces mayor que la exposición de las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tratadas con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d.

## ***Lactancia***

### **Resumen de los riesgos**

Se desconoce si ribociclib está presente en leche materna humana. No existen datos acerca de los efectos de ribociclib sobre el lactante o la producción de leche. 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 decidir entre dejar de amamantar o retirar el tratamiento con Kisqali® tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre. Se recomienda que las mujeres que tomen Kisqali® se abstengan de amamantar hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

### **Datos**

#### **Datos en animales**

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

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

Según estudios en animales, Kisqali® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Datos sobre toxicidad preclínica).

### **Prueba del embarazo**

En las mujeres con capacidad de procrear es necesario verificar que no estén embarazadas antes de comenzar el tratamiento con Kisqali®.

### **Anticoncepción**

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear de que los estudios en animales han revelado que ribociclib puede perjudicar al feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces (que den por resultado tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Kisqali® y hasta 21 días después de haber retirado el tratamiento con Kisqali®.

## Esterilidad

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, ribociclib no afectó la función reproductiva, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano a ninguna dosis de hasta 300 mg/kg/d (probablemente a una exposición inferior o igual a la exposición clínica de los pacientes, al más alto recomendado dosis de 600 mg / día según el AUC).

Pese a que no se han realizado estudios de fecundidad en ratas macho, se han registrado alteraciones atróficas en testículos en los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros con exposiciones que eran inferiores o iguales a la exposición humana que se obtiene con la mayor dosis diaria recomendada de 600 mg/d basada en el AUC (ver Datos sobre toxicidad preclínica). No se dispone de datos clínicos acerca de los efectos de Kisqali® sobre la fecundidad. Los estudios en animales indican que Kisqali® puede menoscabar la fecundidad en los varones con capacidad de procrear.

## **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 (ver *Advertencias*).
- Reacciones adversas cutáneas severas (ver *Advertencias*).
- Prolongación del intervalo QT (ver *Advertencias*).
- Hepatotoxicidad (ver *Advertencias*).
- Neutropenia (ver *Advertencias*).

## **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.

Los datos descritos en el apartado ADVERTENCIAS reflejan la exposición a Kisqali® + un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (INEA) en 2526 pacientes con cáncer de mama temprano (NATALEE), de los cuales el 51% completó 36 meses de tratamiento con Kisqali®. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron linfocitos disminuidos (97%), leucocitos disminuidos (95%), neutrófilos disminuidos (94%), hemoglobina disminuida (47%), alanina-aminotransferasa elevada (45%), aspartato-aminotransferasa elevada (44%), infecciones (37%), creatinina elevada (33%), plaquetas disminuidas (28%), cefalea (23%), náuseas (23%) y fatiga (22%). Además, la población de seguridad agrupada que se describe en ADVERTENCIAS refleja la exposición a Kisqali® en 1065 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), de las cuales el 76% estuvieron expuestas durante 6 meses o más, y el 62% lo estuvieron durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos (95%), neutrófilos disminuidos (93%), hemoglobina disminuida (68%), linfocitos disminuidos (66%), aspartato-aminotransferasa elevada (55%),  $\gamma$ -glutamilttransferasa elevada (53%), alanina-aminotransferasa elevada (52%), infecciones (47%), náuseas (47%), creatinina elevada (42%), fatiga (35%), plaquetas disminuidas (34%), diarrea (33%), vómitos (29%), cefalea (27%), estreñimiento (25%), alopecia (25%), tos (24%), erupción (24%), dolor de espalda (24%) y glucosa sérica disminuida (20%).

NATALEE: Kisqali® en combinación con un inhibidor de un inhibidor no esteroideo de la aromatasa como tratamiento adyuvante. Personas adultas con cáncer de mama temprano RH+ y HER2- en estadio II y estadio III con alto riesgo de recidiva.

La seguridad de Kisqali® se evaluó en NATALEE, un ensayo clínico en el que participaron 5101 pacientes tratados con Kisqali® + INEA o un INEA solo, con o sin goserelina (ver Ensayos clínicos). La mediana de la duración de la exposición a Kisqali® fue de 33 meses. Se produjeron reacciones adversas graves en el 14% de los pacientes tratados con Kisqali®. Las reacciones adversas graves en >0,5% de los pacientes tratados con Kisqali® fueron covid-19 (1,1%), neumonía (0,8%) y embolia pulmonar (0,6%).

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

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

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

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

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

En la Tabla 24 se resumen las reacciones adversas en el estudio NATALEE.

**Tabla 24 - Reacciones adversas (frecuencia ≥10% y ≥2% mayor que en el grupo tratado con un INEA solo) en el estudio NATALEE**

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

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

En la Tabla 25 se resumen las anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio NATALEE.

**Tabla 25 - Lista selectiva de anomalías en pruebas de laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los pacientes del estudio NATALEE tratados con Kisqali® + INEA**

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

#### MONALEESA-2: Kisqali® en combinación con letrozol

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



La seguridad de Kisqali® se evaluó en el estudio MONALEESA-2, un ensayo clínico en el que participaron 668 mujeres posmenopáusicas que recibieron Kisqali® + letrozol o placebo + letrozol (ver Ensayos clínicos). La mediana de la duración de la exposición a Kisqali® + letrozol fue de 13 meses, y el 58% de las pacientes estuvieron expuestas durante  $\geq 12$  meses. Se produjeron reacciones adversas graves en el 21% de las pacientes tratadas con Kisqali® + letrozol. Las reacciones adversas en  $>1\%$  de las pacientes tratadas con Kisqali® + letrozol fueron dolor abdominal (1,5%), vómitos (1,5%), estreñimiento (1,2%), náuseas (1,2%), anemia (1,2%), neutropenia febril (1,2%), disnea (1,2%) y alanina-transaminasa elevada (1,2%).

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

En el 71% de las pacientes hubo que interrumpir la administración de Kisqali® y letrozol debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en  $\geq 5\%$  de las pacientes fueron neutropenia (39%), neutrófilos disminuidos (12%), vómitos (6%), náuseas (5%), alanina-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 tratamiento con Kisqali® y  $\geq 2\%$  más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron neutrófilos disminuidos, leucocitos disminuidos, hemoglobina disminuida, náuseas, linfocitos disminuidos, alanina-transaminasa elevada, aspartato-transaminasa elevada, fatiga, diarrea, alopecia, vómitos, plaquetas disminuidas, estreñimiento, cefalea y dolor de espalda.

En la Tabla 26 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-2.

**Tabla 26 - 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 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas <sup>1</sup>	52	2,4	29	0,6
Diarrea <sup>1</sup>	35	1,2	22	0,9
Vómitos <sup>1</sup>	29	3,6	16	0,9
Estreñimiento <sup>1</sup>	25	1,2	19	0
Estomatitis <sup>1</sup>	12	0,3	7	0
Dolor abdominal <sup>1</sup>	11	1,2	8	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga	37	2,4	30	0,9
Pirexia <sup>1</sup>	13	0,3	6	0
Edema periférico <sup>1</sup>	12	0	10	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia <sup>1</sup>	33	0	16	0
Erupción <sup>1</sup>	17	0,6	8	0
Prurito <sup>1</sup>	14	0,6	6	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea <sup>1</sup>	22	0,3	19	0,3
Insomnio <sup>1</sup>	12	0,3	9	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor de espalda <sup>1</sup>	20	2,1	18	0,3
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Apetito disminuido <sup>1</sup>	19	1,5	15	0,3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea <sup>1</sup>	12	1,2	9	0,6
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones del tracto urinario <sup>1</sup>	11	0,6	8	0
Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				
<sup>1</sup> Solo incluye una reacción adversa 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 27 se resumen las anomalías de laboratorio observadas en el estudio MONALEESA-2.

Tabla 27 - Lista selectiva de anomalías de laboratorio (≥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 (%)
<b>Hematología</b>				
Leucocitos disminuidos	93	34	29	1,5
Neutrófilos disminuidos	93	60	24	1,2
Hemoglobina disminuida	57	1,8	26	1,2
Linfocitos disminuidos	51	14	22	3,9
Plaquetas disminuidas	29	0,9	6	0,3
<b>Bioquímica clínica</b>				
Alanina-aminotransferasa elevada	46	10	36	1,2
Aspartato-aminotransferasa elevada	44	7	32	1,5
Creatinina elevada	20	0,6	6	0
Fósforo disminuido	13	5	4	0,6
Potasio disminuido	11	1,2	7	1,2

## MONALEESA-7: Kisqali® en combinación con un inhibidor no esteroideo de la aromatasa *Tratamiento endocrino inicial de mujeres pre- o perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-*

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

Se produjeron reacciones adversas graves en el 17% de las pacientes tratadas con Kisqali® + INEA + goserelina. Las reacciones adversas graves observadas en  $\geq 1\%$  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 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 tratamiento con Kisqali® y  $\geq 2\%$  más frecuentes que en el grupo del placebo), incluidas las anomalías en pruebas de laboratorio, fueron leucocitos disminuidos, neutrófilos disminuidos, hemoglobina disminuida, linfocitos disminuidos,  $\gamma$ -glutamyltransferasa elevada, aspartato-transaminasa elevada, infecciones, artralgia, alanina-transaminasa elevada, náuseas, plaquetas disminuidas y alopecia.

En la Tabla 28 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-7.

**Tabla 28 - 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 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones <sup>1,2</sup>	36	1,6	24	0,4
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia <sup>2</sup>	34	0,8	29	1,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas <sup>2</sup>	32	0	20	0
Estreñimiento <sup>2</sup>	16	0	12	0
Estomatitis <sup>2</sup>	10	0	8	0,4
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia <sup>2</sup>	21	0	13	0
Erupción <sup>2</sup>	17	0,4	9	0
Prurito <sup>2</sup>	11	0	4	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Pirexia (fiebre) <sup>2</sup>	17	0,8	7	0
Dolor en una extremidad <sup>2</sup>	10	0	8	1,2
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos <sup>2</sup>	15	0	10	0
Abreviación: INEA, inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. <sup>1</sup> Infección: infección del tracto urinario; infección de las vías respiratorias; gastroenteritis; sepsis ( $<1\%$ ). <sup>2</sup> 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%), vitíligo (3%), hipocalcemia (2%), bilirrubina en sangre elevada (1%), síncope (0,4%) y neumonitis (0,4%).

**Tabla 29 - Selección de las anomalías en pruebas de laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en las pacientes del estudio MONALEESA-7 tratadas con Kisqali® + INEA + goserelina**

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

### MONALEESA-3: Kisqali® en combinación con fulvestrant

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

La seguridad de Kisqali® se evaluó en MONALEESA-3, un ensayo clínico en el que participaron 724 mujeres posmenopáusicas que recibieron Kisqali® + fulvestrant o placebo + fulvestrant (ver Ensayos clínicos). 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 ≥1% de las pacientes tratadas con Kisqali® + fulvestrant fueron neumonía (1,9%), náuseas (1,4%), vómitos (1,4%), anemia (1,2%), disnea (1,2%) y neutropenia (1,2%). Se produjo un caso (0,2%) de reacción adversa mortal (neumonía) entre las pacientes tratadas con Kisqali® + fulvestrant.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1,2% de las pacientes tratadas con Kisqali®. Las reacciones adversas mortales en ≥0,1% de las pacientes tratadas con Kisqali® fueron insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular, neumonía, dificultad respiratoria aguda, embolia pulmonar y shock hemorrágico (0,2% cada una). En el 8% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con Kisqali® y fulvestrant debido a una reacción adversa. En el 9% de las pacientes hubo que retirar definitivamente el tratamiento con Kisqali® solo.

Las reacciones adversas que motivaron la retirada del tratamiento con Kisqali® y fulvestrant en ≥2% de las pacientes fueron alanina-aminotransferasa elevada (5%) y aspartato-aminotransferasa elevada (3%).

En el 72% de las pacientes hubo que interrumpir la administración de Kisqali® + fulvestrant debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que motivaron la interrupción de la administración en ≥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 ≥2% de las pacientes fueron neutropenia (15%) y neutrófilos disminuidos (3%).

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

En la Tabla 30 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio MONALEESA-3.

**Tabla 30 - Reacciones adversas ( $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más frecuentes que en el grupo del placebo) de MONALEESA-3**

Reacción adversa	Ribociclib + fulvestrant (n = 483)		Placebo + fulvestrant (n = 241)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas <sup>2</sup>	45	1,4	28	0,8
Diarrea <sup>2</sup>	29	0,6	20	0,8
Vómitos <sup>2</sup>	27	1,4	13	0
Estreñimiento <sup>2</sup>	25	0,8	12	0
Dolor abdominal <sup>2</sup>	17	1,4	13	0,8
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones <sup>1;2;3</sup>	42	4,6	30	1,7
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>2</sup>	23	0,8	8	0
Prurito <sup>2</sup>	20	0,2	7	0
Alopecia <sup>2</sup>	19	0	5	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos <sup>2</sup>	22	0	15	0
Disnea	15	1,4	12	1,7
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Apetito disminuido <sup>2</sup>	16	0,2	13	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico <sup>2</sup>	15	0	7	0
Pirexia <sup>2</sup>	11	0,2	7	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo <sup>2</sup>	13	0,2	8	0
Las reacciones se clasifican según los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. <sup>1</sup> Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones de las vías respiratorias; gastroenteritis; sepsis (1%). <sup>2</sup> Solo incluye reacciones adversas de grado 3. <sup>3</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas mortales: neumonía (n = 1).				

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

**Tabla 31 - Lista selectiva de anomalías de laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en las pacientes del estudio**

**MONALEESA-3 que recibieron Kisqali® + fulvestrant**

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

**COMPLEMENT-1: Kisqali® en combinación con letrozol y goserelina o leuprolida (leuprorelina)**

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

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

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.

**Experiencia postautorización**

Durante el uso postautorización 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).

**Información para profesionales médicos**

El producto Kisqali® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Existe experiencia limitada con casos reportados de sobredosis de Kisqali® en humanos. En todos los casos de sobredosis se han de tomar medidas sintomáticas y de apoyo generales cuando sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 21 y 63 comprimidos recubiertos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Farmacia: Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C) durante un periodo de hasta 10 meses.

Paciente: Conservar por debajo de 25 °C durante un periodo de hasta 2 meses. Conservar en el envase original.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58.397.

®Marca registrada

Elaborado en: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. – Singapur. Industria Singapur.

Acondicionado en: Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania.

o

Acondicionado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

o

Elaborado y acondicionado en: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC – Ljubljana, Eslovenia. Industria Eslovena.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

**Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111**

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**



**CDS: 27-Mar-2023 + 28-Ago-2023 (NI) + 22-Ene-2024**

**Tracking number: N/A + N/A + 2023-PSB/GLC-1396-s**



**KISQALI®**  
**RIBOCICLIB**

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades; su uso en otras personas puede dañarlas, aun cuando sus signos y síntomas sean iguales a los que Ud. tiene.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta gravemente, o si usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico que la atiende.

Si tiene dudas consulte a su médico que la atiende.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto de Kisqali® 200 mg contiene:

Ribociclib (como succinato de ribociclib 254,40 mg).....200 mg

*Excipientes:*

*Núcleo:* celulosa microcristalina 67,44 mg; hidroxipropilcelulosa 48,12 mg; crospovidona (tipo A) 42,04 mg; estearato de magnesio 14,82 mg; sílice coloidal anhidra 3,18 mg.

*Cubierta:* alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 7,828 mg; dióxido de titanio (E171) 5,377 mg; óxido de hierro negro (CI N°77499) 0,080 mg; óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,047 mg; talco 3,44 mg; lecitina de soja 0,344 mg; goma xanthan 0,083 mg.

**En este prospecto**

¿Qué es Kisqali® y para qué se utiliza?

¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Kisqali®?

¿Cómo tomar Kisqali®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Kisqali®?

Presentaciones

¿Qué es Kisqali® y para qué se utiliza?

*¿Qué es Kisqali®?*

Los comprimidos recubiertos de Kisqali® de 200 mg contienen la sustancia activa ribociclib, que pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores de cinasas ciclinodependientes (CDK) y se utiliza para tratar determinados tipos de cáncer de mama.

### ***¿Para qué se utiliza Kisqali®?***

Kisqali® es un medicamento de venta con receta que se utiliza para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que es:

- localizado en la mama o que podría haberse extendido a los ganglios linfáticos de la región mamaria, sin expansión detectable a otras partes del cuerpo, que ha sido eliminado quirúrgicamente, y que presenta ciertas características que aumentan el riesgo de que el cáncer vuelva. Se utiliza en combinación con un inhibidor de la aromatasa, que se emplea como terapia hormonal anticáncer para prevenir la recurrencia del cáncer después de la cirugía (el tratamiento posterior a la cirugía se llama terapia adyuvante) (cáncer de mama temprano).
- avanzado o que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico). Kisqali® se utiliza en combinación con otro medicamento del grupo de inhibidores de la aromatasa o fulvestrant, utilizados como terapia hormonal anticáncer (cáncer de mama avanzado o metastásico).

### ***¿Cómo actúa Kisqali®?***

Kisqali® actúa bloqueando los efectos de unas enzimas llamadas «quinasas ciclinodependientes» (CDK) que transmiten a las células cancerosas las señales para que estas crezcan, se dividan y generen nuevas células. Al inhibir esas enzimas, Kisqali® puede reducir el crecimiento de las células cancerosas y su capacidad de multiplicarse, y puede matar dichas células.

Kisqali® debe utilizarse junto con otro medicamento que sea inhibidor de la aromatasa o con fulvestrant.

En mujeres pre o peri-menopáusicas, u hombres, cuando se usa Kisqali® en combinación con inhibidores de la aromatasa, se debe usar junto con otro medicamento del grupo de agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), que reduce la cantidad de 'estrógeno' o "testosterona" (una hormona) producida por su cuerpo.

Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa Kisqali® o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte al médico que lo atiende.

### ***¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Kisqali®?***

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico, que pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

### ***No tome Kisqali®***

Si es alérgico (hipersensible) al ribociclib o a cualquiera de los otros componentes de Kisqali®. Si sospecha que es alérgico, pida consejo al médico.

### ***Advertencias y precauciones***

Si usted está en alguno de los casos siguientes, dígaselo al médico antes de tomar Kisqali®.

- Tiene fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (signos de cifras bajas de glóbulos blancos).
- Tiene problemas de hígado o ha padecido algún tipo de enfermedad de este órgano.
- Padece o ha padecido trastornos del corazón o trastornos del ritmo cardíaco, como latidos irregulares, incluido un trastorno denominado síndrome del intervalo QT prolongado (prolongación del intervalo QT), o concentraciones bajas de potasio, calcio, magnesio o fósforo en la sangre.
- Está embarazada, sospecha que lo está o tiene previsto quedar embarazada (ver Embarazo y lactancia).
- Está amamantando o tiene previsto hacerlo (ver Embarazo y lactancia).

- Está tomando algún medicamento o complemento (ver Tratamiento con otros fármacos (interacciones con otros medicamentos, incluidos los biofármacos y las vacunas)) (interacción farmacológica).

**Si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Kisqali®, dígaselo de inmediato al médico:**

- Fiebre, escalofríos, debilidad e infecciones frecuentes con signos como dolor de garganta o úlceras bucales (porque pueden ser signos de cifras bajas de glóbulos blancos). **Si presenta síntomas nuevos o los que tiene empeoran, dígaselo al médico de inmediato.**
- Cansancio, coloración amarillenta de la piel con picazón o coloración amarillenta del blanco del ojo, náuseas o vómitos, disminución del apetito, dolor en la parte superior derecha del vientre (abdomen), coloración oscura o marrón de la orina, aparición de hemorragias o moretones con más facilidad de lo normal (porque pueden ser signos de un problema del hígado). **Si presenta síntomas nuevos o los que tiene empeoran, dígaselo al médico de inmediato.**
- Dolor o molestias en el pecho, cambios de los latidos del corazón (rápidos o lentos), palpitaciones, sensación de vahído, desvanecimiento (desmayo), mareo, coloración azulada de los labios, falta de aliento, hinchazón de la parte baja de las piernas (edema) o de la piel (ya que pueden ser signos de un problema cardíaco). **Si presenta síntomas nuevos o los que tiene empeoran, dígaselo al médico de inmediato.**
- Una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción cutánea, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas parecidos a la gripe y ganglios linfáticos agrandados (signos de reacción cutánea grave). **Informe a su médico de inmediato si experimenta síntomas nuevos o que empeoran.**
- Problemas para respirar, tos y falta de aliento (porque pueden ser signos de una reacción pulmonar grave). **Informe a su médico de inmediato si experimenta síntomas nuevos o que empeoran.**

Puede que el médico tenga que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar del todo el tratamiento con Kisqali®.

#### ***Seguimiento durante el tratamiento con Kisqali®***

Se le realizarán análisis de sangre antes del tratamiento con Kisqali® y durante este a intervalos regulares para vigilar la función hepática (se medirán las concentraciones de transaminasas y de bilirrubina), las cifras de células de la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) y las concentraciones de electrolitos (sales presentes en la sangre, como el potasio, el calcio, el magnesio y el fósforo) en el organismo. También se examinará la actividad eléctrica del corazón antes y durante el tratamiento (mediante una prueba llamada electrocardiograma o ECG). Kisqali® puede afectar los resultados de estas pruebas. En caso necesario, el médico puede decidir que se interrumpa temporalmente la administración o se reduzca la dosis de Kisqali® para dejar que la función hepática, las células de la sangre, los electrolitos (sales de la sangre) o la actividad del corazón se recuperen. Puede también decidir la retirada definitiva del tratamiento.

#### ***Niños y adolescentes (menores de 18 años)***

Kisqali® no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### ***Personas de edad avanzada (65 años o más)***

Si tiene 65 años o más, puede utilizar Kisqali® en las mismas dosis que los demás adultos.

### ***Tratamiento con otros fármacos (interacciones con otros medicamentos, incluidos los biofármacos y las vacunas)***

Antes de tomar Kisqali®, dígaselo a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría utilizar otros medicamentos, incluidos los fármacos o complementos adquiridos sin receta, porque podrían interactuar con Kisqali®. Considere en particular los siguientes:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones. Comprenden medicamentos que tratan las infecciones por hongos, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol, y medicamentos que tratan ciertos tipos de infecciones por bacterias, como telitromicina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina y azitromicina.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH o el sida, como ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir y efavirenz.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar las convulsiones (antiepilépticos), como carbamazepina, fenitoína, rifampicina y midazolam.
- La hierba de San Juan, que es un producto herbario utilizado para tratar la depresión y otros trastornos (también se conoce como hipérico o *Hypericum Perforatum*)
- Algunos medicamentos para tratar los problemas del ritmo cardíaco, como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol.
- Algunos medicamentos utilizados como antipsicóticos, como el haloperidol.
- Algunos antimalariales como la cloroquina.
- Medicamentos como el ondansetrón intravenoso, que se usa para prevenir las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia (tratamiento con medicamentos contra el cáncer).

Kisqali® puede elevar o reducir las concentraciones sanguíneas de algunos medicamentos, incluidos fármacos o complementos adquiridos sin receta y/o medicamentos herbarios. Antes de tomar Kisqali®, no olvide informar al médico acerca de todos los fármacos y complementos que está usando, incluidos los medicamentos herbarios.

También deberá informar al médico si usted está tomando Kisqali® y le recetan un medicamento que no había recibido antes durante el tratamiento con Kisqali®.

Si no sabe con seguridad si su medicamento es uno de los mencionados en esta lista, consulte al médico.

### ***Toma de Kisqali® con alimentos y bebidas (interacción con alimentos y bebidas)***

Debe tomar Kisqali® todos los días a la misma hora, preferiblemente por la mañana. Puede tomarlo con o sin alimentos.

**No coma pomelos ni tome su jugo** mientras esté en tratamiento con Kisqali®, porque este alimento puede modificar la forma en que se procesa Kisqali® en el organismo y reducir la cantidad de este medicamento presente en el torrente sanguíneo, por lo que Kisqali® será menos eficaz.

### ***Embarazo y lactancia***

Si está embarazada, sospecha que está embarazada o planea tener un hijo, pida consejo al médico antes de tomar este medicamento.

El médico discutirá con usted los riesgos potenciales de tomar Kisqali® durante el embarazo. Consulte con su médico si está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si Kisqali® pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con Kisqali® ni hasta al menos 21 días después de la última dosis de Kisqali®.

### ***Pacientes mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes varones***

Kisqali® puede ser nocivo para el feto. Si usted tiene posibilidad de quedar embarazada, el médico verificará que no lo está antes de comenzar el tratamiento. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, hasta 21 días después de haber dejado de tomar Kisqali®. Pregunte al médico acerca de los métodos anticonceptivos que usted podría utilizar.

Kisqali® puede reducir la fecundidad en los pacientes varones.

### ***¿Cómo tomar Kisqali®?***

Tome siempre Kisqali® siguiendo al pie de la letra las instrucciones del médico; él le dirá el número exacto de comprimidos que debe tomar y qué días debe tomarlos. Si tiene dudas, consulte al médico. No modifique la dosis o el momento en el que toma Kisqali® sin consultar al médico.

No sobrepase la dosis recomendada que le recetó el médico.

### ***¿Qué cantidad de Kisqali® hay que tomar?***

- La dosis inicial habitual de Kisqali® en el cáncer de mama temprano es de 400 mg (2 comprimidos recubiertos de 200 mg). La dosis inicial habitual de Kisqali® en el cáncer de mama avanzado o metastásico es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) una vez al día. El médico le dirá el número exacto de comprimidos de Kisqali® que debe tomar.
- Tome Kisqali® una vez al día, siempre a la misma hora (preferiblemente por la mañana) entre los días 1 y 21 de un ciclo de 28 días.
- El médico le dirá qué dosis del medicamento inhibidor de la aromatasa, fulvestrant o agonista de LHRH debe tomar y cuándo debe tomarla.

Es muy importante que siga las recomendaciones del médico. Si usted presenta determinados efectos secundarios, puede que el médico le pida que reduzca la dosis, que la omita o que deje de hacer el tratamiento definitivamente.

### ***¿Cuándo tomar Kisqali®?***

Tomar Kisqali® a la misma hora cada día le ayudará a recordar el momento en que debe tomarlo, preferiblemente por la mañana.

### ***¿Cómo tomar Kisqali®?***

Los comprimidos de Kisqali® deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de tragarlos). No tome ningún comprimido que se vea roto, agrietado o con otros signos de no estar intacto.

### ***Duración del tratamiento con Kisqali®***

Tome Kisqali® una vez al día entre los días 1 y 21 de un ciclo de 28 días. Siga tomando Kisqali® durante el tiempo que le indique el médico.

Es un tratamiento prolongado que posiblemente dure meses o años. El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Kisqali®, hable con el médico.

### **Si toma más Kisqali® de lo debido**

Si de manera accidental toma usted demasiados comprimidos o bien otra persona toma el medicamento que se le recetó a usted, consulte de inmediato con un médico. Muéstreles el envase de Kisqali®. Puede que haya que instaurar un tratamiento médico.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación,  
concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

### ***Si olvida tomar Kisqali®***

Si olvidó una dosis, no la tome más tarde ese día; tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la que ha olvidado u omitido. Espere a que llegue la hora de tomar la siguiente y en ese momento tome la dosis habitual que le recetaron.

### ***Si deja de tomar Kisqali®***

Si deja de hacer el tratamiento con Kisqali®, su enfermedad puede empeorar. No deje de tomar Kisqali® salvo que se lo indique el médico.

Si tiene dudas sobre el uso de Kisqali®, pregunte al médico.

### **Posibles efectos adversos**

Como todos los medicamentos, Kisqali® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

### ***Cáncer de mama temprano***

Los siguientes efectos secundarios se han informado como asociados con el tratamiento con Kisqali® en pacientes con cáncer de mama temprano.

### **Algunos efectos secundarios pueden ser graves.**

Si experimenta alguno de estos efectos secundarios graves, **deje de tomar este medicamento y comuníquese con su médico de inmediato.**

### **Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

- Fiebre, sudoración o escalofríos, tos, síntomas similares a la gripe, pérdida de peso, dificultad para respirar, sangre en el esputo, llagas en el cuerpo, áreas calientes o dolorosas en el cuerpo, diarrea o dolor abdominal, o cansancio extremo (signos o síntomas de infecciones).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (signos de bajo nivel de glóbulos blancos).
- Resultados anormales en las pruebas de sangre que dan información sobre la salud del hígado (pruebas de función hepática anormales).

### **Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**

- Sangrado espontáneo o moretones (signos de bajo nivel de trombocitos, también llamadas plaquetas).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (signos de bajo nivel de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco).
- Disminución del nivel de potasio en la sangre, lo que podría provocar alteraciones en el ritmo cardíaco (hipopotasemia).
- Latido irregular del corazón (cambio en la actividad eléctrica del corazón).
- Daño hepático (hepatotoxicidad).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Dolor de garganta o úlceras bucales con un solo episodio de fiebre de al menos 38.3°C o fiebre superior a 38°C durante más de una hora y/o con infección (neutropenia febril).

Otros posibles efectos secundarios

- Otros efectos secundarios incluyen los siguientes. Si estos efectos secundarios se vuelven graves, comuníquese con su médico.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor de garganta, secreción nasal, nariz congestionada, estornudos, sensación de presión o dolor en las mejillas o frente con o sin fiebre, tos, ronquera, voz débil o pérdida de voz (síntomas de infecciones en las vías respiratorias).
- Dolor y necesidad de orinar con frecuencia (infección urinaria).
- Náuseas.
- Dolores de cabeza.
- Cansancio (fatiga).
- Debilidad (astenia).
- Pérdida o adelgazamiento del cabello (alopecia).
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Tos.
- Dolor abdominal.
- Fiebre (pirexia).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Erupción cutánea.
- Mareos o sensación de desvanecimiento.
- Cansancio, fatiga, piel pálida (signo potencial de bajo nivel de glóbulos rojos, anemia).
- Vómitos.
- Picazón (prurito).
- Hinchazón de las manos, tobillos o pies (edema periférico).
- Dificultad para respirar, falta de aire (disnea).
- Úlceras o llagas bucales con inflamación de las encías (estomatitis).
- Dolor de garganta (dolor orofaríngeo).
- Disminución del nivel de calcio en la sangre, lo que a veces puede causar calambres.
- Disminución del apetito.
- Resultados anormales en las pruebas de sangre renal (indicado por un alto nivel de creatinina en la sangre).

Durante el tratamiento con Kisqali®, también puede presentar efectos secundarios relacionados con los resultados anormales en las pruebas de sangre que pueden proporcionar a su médico información sobre el funcionamiento de algunas partes de su cuerpo:

Muy frecuentes:

- Bajos niveles de las siguientes células sanguíneas:
  - Linfocitos, leucocitos, neutrófilos, recuento de plaquetas.
- Bajo nivel de hemoglobina.
- Altos niveles de las siguientes enzimas:

- Alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) (función hepática).
- Alto nivel de creatinina.

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

Los siguientes efectos secundarios se han informado como asociados con el tratamiento con Kisqali® en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico.

### **Algunos efectos secundarios pueden ser graves**

Si presenta algún efecto secundario grave, **deje de utilizar este medicamento y dígaselo al médico de inmediato.**

### **Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.**

- Fiebre, sudoración o escalofríos, tos, síntomas similares a la gripe, pérdida de peso, dificultad para respirar, sangre en el esputo, llagas en el cuerpo, áreas calientes o dolorosas en el cuerpo, diarrea o dolor abdominal, o cansancio extremo (signos o síntomas de infecciones).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (signos de cifras bajas de leucocitos o linfocitos, que son unos tipos de glóbulos blancos).
- Resultados anormales de la prueba en sangre, que informa sobre el estado de salud del hígado (pruebas de función hepática anormales).

### **Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.**

- Aparición espontánea de hemorragias o moretones (signos de cifras bajas de trombocitos, también llamados plaquetas).
- Dolor de garganta o úlceras bucales con un único episodio de fiebre de al menos 38,3 °C o superior a 38 °C durante más de una hora y/o con una infección (neutropenia febril).
- Baja concentración de potasio en la sangre, que puede causar alteraciones del ritmo cardíaco.
- Desvanecimiento (síncope).
- Latidos cardíacos irregulares (alteración de la actividad eléctrica del corazón).
- Afectación del hígado (hepatotoxicidad).

### **Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas**

- Infección grave, ritmo cardíaco elevado/incrementado, dificultad para respirar o respiración acelerada, fiebre y escalofríos (la sepsis, los signos de infección en la sangre, pueden ser potencialmente mortales)

### **Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles**

- Reacción cutánea severa que puede incluir una combinación de: erupción cutánea, afectando la piel, la boca, los ojos y los genitales, síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, SSJ), enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, con o sin fiebre alta, erupción cutánea (necrólisis epidérmica tóxica, TEN), hinchazón facial, ganglios linfáticos agrandados y daño renal o hepático (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS).
- Inflamación de los pulmones, que puede causar disnea o dificultad para respirar. Si es severa, puede ser potencialmente mortal (enfermedad pulmonar intersticial EPI)/neumonitis).



### Otros posibles efectos secundarios

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si lo afectan mucho, dígaselo al médico que lo atiende.

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Cansancio, fatiga, piel pálida (posibles signos de una cifra baja de glóbulos rojos en la sangre).
- Dolor de garganta, secreción nasal, obstrucción de la nariz, estornudos, sensación de presión o dolor en las mejillas o la frente con o sin fiebre, tos, ronquera, voz débil o pérdida de la voz (síntomas de infecciones del tracto respiratorio).
- Dolor y necesidad de orinar con frecuencia (infección urinaria).
- Disminución del apetito.
- Dolor de cabeza.
- Mareos o aturdimiento.
- Tos.
- Falta de aliento, respiración fatigosa (disnea).
- Dolor de espalda.
- Náuseas.
- Diarrea.
- Vómitos.
- Estreñimiento.
- Dolor abdominal.
- Llagas o úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis).
- Malestar de estómago, indigestión (dispepsia).
- Caída o debilitamiento del cabello (alopecia).
- Erupción.
- Picazón (prurito).
- Cansancio (fatiga).
- Hinchazón de las manos, los tobillos o los pies (edema periférico).
- Fiebre (pirexia).
- Debilidad (astenia).
- Insomnio.
- Artralgia.
- Dolor en las extremidades.

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón o hinchazón del abdomen y sensación de malestar (signos de inflamación del revestimiento del estómago-gastroenteritis).
- Ojos llorosos o lagrimeo.
- Sequedad ocular.
- Descenso de la concentración de calcio en la sangre, que a veces causa calambres.
- Descenso de la concentración de fosfato en la sangre (cifras bajas de fosfato en la sangre).
- Sensación de pérdida de equilibrio (vértigo).
- Gusto extraño en la boca (disgeusia).
- Piel seca.
- Enrojecimiento de la piel (eritema).
- Pérdida del color de la piel en parches (vitíligo).
- Dolor de garganta (dolor orofaríngeo).
- Boca seca.

- Resultado anormal de la prueba en sangre para valorar el funcionamiento de los riñones (indicado por unas altas concentraciones de creatinina en la sangre).

Durante el tratamiento con Kisqali®, también puede presentar efectos secundarios relacionados con los resultados anormales en las pruebas de sangre que pueden proporcionar a su médico información sobre el funcionamiento de algunas partes de su cuerpo:

**Muy frecuentes:**

- Concentraciones altas de las enzimas siguientes:
  - Alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) (función hepática), gamma glutamil transferasa.
- Niveles altos de creatinina.
- Cifras bajas de las células de la sangre que se indican a continuación:
  - Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas.
- Concentración baja de hemoglobina, glucosa (azúcar) en la sangre, fósforo, albúmina y potasio.

**Frecuentes:**

- Concentración alta de bilirrubina en la sangre.

**¿Cómo conservar Kisqali®?**

Farmacia: Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C) durante un periodo de hasta 10 meses.

Paciente: Conservar por debajo de 25 °C durante un periodo de hasta 2 meses. Conservar en el envase original.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.**

**Presentaciones:** Envases conteniendo 21 y 63 comprimidos recubiertos.

**Ante cualquier inconveniente con el producto  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58.397.

®Marca registrada

Elaborado en: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. – Singapur.  
Industria Singapur.

Acondicionado en: Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania.

o

Acondicionado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza

o

Elaborado y acondicionado en: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC – Ljubljana, Eslovenia. Industria Eslovena.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**



**BPL:** 27-Mar-2023 + 28-Ago-2023 (NI) + 22-Ene-2024  
**Tracking number:** N/A + N/A + 2023-PSB/GLC-1396-s