

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA****I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****KISQALI®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Ribociclib

**III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****Forma Farmacéutica:**

Comprimido

**Formulación:**

Cada comprimido contiene:

Succinato de ribociclib equivalente a 200 mg de ribociclib.

Excipiente cbp 1 comprimido

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Kisqali® es un inhibidor de cinasa indicado en combinación con:

- Un inhibidor de aromatasas para el tratamiento endocrino inicial de mujeres pre / perimenopáusicas o posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales (RH) positivos y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo.  
  
o
- Fulvestrant para el tratamiento endocrino inicial o en segunda línea después de la progresión de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales (RH) positivos y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo.

**V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA****FARMACOCINÉTICA****Farmacocinética**

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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en 1 a 4 horas ( $T_{m\acute{a}x}$ ). La biodisponibilidad media geométrica absoluta de ribociclib después de una única dosis oral de 600 mg fue del 65.8% en sujetos sanos. La exposición a ribociclib  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva de concentraciones de fármaco en plasma-tiempo (ABC: área bajo la curva concentración-tiempo del plasma) aumentaba de forma ligeramente supraproporcional a la dosis en la gama posológica estudiada (50-1200 mg).

Con la administración repetida una vez al día, el estado estable por lo general se alcanza al cabo de 8 días y ribociclib se acumula con una relación de acumulación media geométrica de 2.51 (intervalo: 0.972-6.40).

### **Efecto de los alimentos:**

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción de ribociclib (CMG: cociente de medias geométricas) CMG de la  $C_{m\acute{a}x}$ : 1.00; (IC: intervalo de confianza) IC del 90%: 0.898; 1.11; CMG del  $ABC_{0-\infty}$ : 1.06; IC del 90%: 1.01; 1.12) (véase el apartado de Interacciones medicamentosas y de otro género). (ABC: área bajo la curva concentración-tiempo del plasma)

### **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 estable ( $V_{ss}/F$ ) 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- o N-oxigenación, 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 desdeñable.

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  $C_v$  del 63% ( $C_v$ : Concentración del fármaco en sangre venosa) y la media geométrica de la depuración oral aparente ( $CL/F$ ), de 25.5 L/h ( $C_v$  del 66%) en el estado estable con la dosis de 600 mg (una vez al día) en pacientes con cáncer avanzado. 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 [<sup>14</sup>C]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 o no linealidad**

La exposición a ribociclib ( $C_{m\acute{a}x}$  y ABC) 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**

### **Insuficiencia renal**

El efecto de la función renal sobre la farmacocinética de ribociclib también se evaluó en el estudio de insuficiencia renal en sujetos sin cáncer que incluyó 14 sujetos con función renal normal (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 (ERET) (FGa  $<15$  mL / min) a dosis únicas de ribociclib de 400 mg / día.

En sujetos con insuficiencia renal normal, leve, moderada, grave y en etapa terminal (ERET), la media geométrica aumentó  $ABC_{0-\infty}$  (% CV geométrico, n) fue de 4100 ng\*hr /mL (53.2%, 14), 6650 ng\*hr /mL (36.4%, 8), 7960 ng\*hr /mL (45.8%, 6), 10900 ng\*hr /mL (38.1%, 7), 13600 ng\*hr /mL (20.9%,3), respectivamente y  $C_{max}$  (% CV geométrico, n) fue de 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.

$ABC_{0-\infty}$  aumentó a 1.62, 1.94 y 2.67 veces, y la  $C_{max}$  aumentó 1.80, 1.79 y 2.30 en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, en comparación con los sujetos con función renal normal. La diferencia de aumento de veces en sujetos con enfermedad en etapa terminal (ERET) no fue calculada, debido al número pequeño de sujetos (véase el apartado de Dosis y vía de administración).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. El efecto de la función renal sobre la farmacocinética de ribociclib también se evaluó en pacientes con cáncer. Según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 438 pacientes con cáncer, con función renal normal (Filtración glomerular estimada: FGe  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 488 pacientes con insuficiencia renal leve (FGe 60 a  $<90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y 113 pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe 30 a  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), la insuficiencia renal leve o moderada no afecta la exposición al ribociclib. Además en un análisis de sub-grupos de datos farmacocinéticas de estudios en pacientes con cáncer, después de la administración oral de 600 mg de ribociclib como dosis única o dosis repetidas (MONALEESA-7, CLEE011X2101 y CLEE011X2107), ABC y  $C_{max}$  de ribociclib después de una dosis única o en estado estable, los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fueron comparables a los pacientes con función renal normal, lo que sugiere que no hay efectos clínicamente significativos de la insuficiencia renal leve o moderada en la exposición de ribociclib. (véase el apartado de Dosis y vía de administración).

### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). En cambio, en las pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (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 insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve no afecta la exposición a ribociclib. La exposición media a ribociclib aumentó a menos del doble en pacientes con insuficiencia hepática moderada CMG: 1.44 en el caso de la  $C_{max}$ ; 1.28 en el caso del  $ABC_{0-\infty}$ ) y grave (CMG: 1.32 en el caso de la  $C_{max}$ ; 1.29 en el caso del  $ABC_{0-\infty}$ ). Un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 160 pacientes con función hepática normal y 47 pacientes con insuficiencia hepática leve mostró que la insuficiencia hepática leve no afecta la exposición a ribociclib, lo cual corrobora los resultados del estudio específico de la insuficiencia hepática (véase el apartado de Dosis y vía de administración). [CMG: cociente de media geométrica].

### **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 geriátricos**

De las 334 pacientes que recibieron Kisqali® en el estudio de fase III (MONALEESA 2, en el grupo de ribociclib + letrozol), 150 (44.9%) eran mayores o igual a 65 años y 35 (10.5%), mayores o igual a 75 años. De los 484 pacientes que recibieron Kisqali® en el estudio de fase III (MONALEESA 3, en el grupo de ribociclib + fulvestrant), 226 (46.7%)

eran mayores o igual a 65 años y 65 (13.4%) mayores o igual a 75 años. No se han observado diferencias en la seguridad o la eficacia de Kisqali® entre tales pacientes y las pacientes más jóvenes (véase el apartado de Dosis y vía de administración).

### **Interacciones**

**Inhibidores potentes de la CYP3A:** Se efectuó un estudio de interacción de ribociclib con 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  $C_{m\acute{a}x}$  (concentración máxima) y el  $ABC_{0-\infty}$  (área bajo la curva concentración-tiempo del plasma) de ribociclib 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{ult}$  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. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que un inhibidor moderado de la CYP3A4 (eritromicina) puede multiplicar la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de dosis únicas de ribociclib de 400 mg por 1.3 y 1.9, respectivamente (véanse los apartados Dosis y vía de administración, Precauciones Generales e Interacciones medicamentosas y de otro género).

**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 dosis única de ribociclib  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  de ribociclib en un 81% y un 89%, respectivamente, tras la administración de una sola dosis de 600 mg de ribociclib. La  $C_{m\acute{a}x}$  de LEQ803 aumentó en una proporción de 1.7 y el  $ABC_{0-\infty}$  de LEQ803 disminuyó en un 27%. Simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que un inductor moderado de la CYP3A (efavirenz) puede disminuir la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de ribociclib en un 37% y un 60%, respectivamente (véase el apartado de Interacciones medicamentosas y de otro género).

**Sustratos de isoformas del citocromo P450 (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  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  (área bajo la curva concentración-tiempo del plasma) 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC del midazolam en una proporción de 2.4 y 5.2, respectivamente. Los efectos de dosis múltiples de ribociclib sobre la cafeína fueron mínimos: la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó en un 10% y el  $ABC_{0-\infty}$  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 (véase el apartado de Interacciones medicamentosas y de otro género).

Ribociclib carece de capacidad para inhibir las isoformas CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 y no produce una inhibición crono dependiente 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 (véase el apartado de Interacciones medicamentosas y de otro género).

**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 estudio 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 (véanse los apartados de Dosis y vía de administración e Interacciones medicamentosas y de otro género).

**Letrozol:** Datos de estudios 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.

**Anastrozol:** Datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama y un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron interacciones farmacológicas relevantes entre ribociclib y anastrozol tras la coadministración de ambos fármacos.

**Exemestano:** Datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama y un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron interacciones farmacológicas relevantes entre ribociclib y exemestano tras la coadministración de ambos fármacos.

**Fulvestrant:** Datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama y un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron efectos clínicamente relevantes sobre la exposición de ribociclib tras la coadministración de ambos fármacos.

**Tamoxifeno:** Datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que la exposición al tamoxifeno aumentó aproximadamente 2 veces más, después de la coadministración 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, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones (véase el apartado de Interacciones medicamentosas y de otro género).

**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 sustrato para los transportadores de captación hepática OATP1B1/1B3 o OCT-1 *in vitro*. (véase el apartado de Interacciones medicamentosas y de otro género).

## FARMACODINAMIA

### Grupo farmacoterapéutico ATC

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Inhibidores de proteína cinasa

Código ATC: L01XE42

### 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 y a una menor proliferación celular en líneas celulares de 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 receptores estrogénicos positivos derivado de pacientes, la combinación de ribociclib con antiestrógenos (como el letrozol) produjo una inhibición del crecimiento del tumor superior a la de las respectivas monoterapias. No volvió a observarse crecimiento del tumor hasta 33 días después de haber suspendido la terapia combinada. Adicionalmente, se evaluó la actividad antitumoral *in vivo* de la combinación de ribociclib con fulvestrant en ratones inmunodeficientes que portaban xenoinjertos de tumor mamario humano ZR751 RE<sup>+</sup> (Receptores estrogénicos positivos). La combinación de ribociclib y fulvestrant dio como resultado una inhibición completa del crecimiento tumoral.

## Farmacodinamia

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  $\mu\text{M}$  (4.3 ng/mL) y 0.039  $\mu\text{M}$  (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  $\mu\text{M}$  (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  $\mu\text{M}$  (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  $\mu\text{M}$  (34.8 ng/mL). Los valores similares de (concentración de un inhibidor donde la respuesta (o unión) se reduce a la mitad)  $CI_{50}$  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 receptores estrogénicos positivos (RE+) que en líneas celulares con receptores negativos (RE-). En los modelos preclínicos estudiados hasta ahora, es requerido de pRb intacto para la actividad de ribociclib.

## Electrofisiología cardíaca

Se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) en serie por triplicado después de administraciones únicas y en el estado estable para evaluar el efecto de ribociclib sobre el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado. Se realizó un análisis farmacocinético-farmacodinámico en pacientes que recibieron dosis de 50 a 1200 mg de ribociclib. El análisis reveló que ribociclib prolonga, de forma dependiente de la concentración, el QTc (QTc: la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T). La variación media estimada del QTcF (La fórmula de corrección de Fridericia, la cual mide el acortamiento fisiológico del intervalo QT que se produce a medida que aumenta la frecuencia cardíaca) con respecto al inicio para la dosis de Kisqali® 600 mg en combinación con NSAÍ o fulvestrant fue de 22.00 ms (IC del 90%: 20.56; 23.44) y 23.7 ms (IC del 90%: 22.31, 25.08) respectivamente, a la  $C_{m\acute{a}x}$  media que se observa en el estado estable comparado con 34.7 ms (IC del 90%: 31.64, 37.78 en combinación con Tamoxifeno. (Véase el apartado de Precauciones Generales). [IC: Intervalo de confianza].

## Estudios clínicos

### 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 con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales (RH) positivos y HER2 negativo 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 (del día 1 al 21 del ciclo), seguidos de 7 días sin tratamiento, en combinación con letrozol en dosis diarias de 2.5 mg durante 28 días (del día 1 al 28 del ciclo). 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 y mayores, incluyendo 69 pacientes (10.3%) de 75 años o 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 43.6% de las pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica neoadyuvante o adyuvante y el 51.8% de ellas, han recibido tratamiento antihormonal neoadyuvante o adyuvante antes de su ingreso al estudio. El 34.1% de las pacientes sufrían de cáncer metastásico *de novo*. El 20.7% de ellas presentaban solo afectación ósea y el 59.0%, afectación visceral.

El criterio de valoración principal del estudio se cumplió en el análisis interino planificado realizado después de observar el 80% de los eventos de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador en la población completa (todas las pacientes aleatorizadas) aplicando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1) y confirmado por una evaluación radiológica central independiente ciega.

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 (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® y 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 3). (IC: Intervalo de confianza)

En la Tabla 1 se resumen los datos de supervivencia libre de progresión y en la Figura 1 se presentan las curvas de Kaplan-Meier. Los resultados de SLP fundados en la evaluación radiológica central ciega 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.

El estado de la salud global/ Calidad de vida (CdV) no mostró diferencias relevantes entre el brazo de Kisqali® más letrozol y el brazo de control placebo más letrozol.

La supervivencia global (SG) fue un punto final secundario clave. En el momento del análisis primario de SLP, la supervivencia global no estaba madura con el 11% de los eventos.

En la Tabla 2 se proporciona una actualización más madura de los datos de eficacia. La mediana de SLP fue de 25.3 meses (IC 95%: 23.0, 30.3) para los pacientes tratados con ribociclib más letrozol y 16.0 meses (IC 95%:13.4, 18.2) para los pacientes que recibieron placebo más letrozol. Se calculó que el 54.7% de los pacientes que recibieron ribociclib más letrozol estaban libres de progresión de la enfermedad a los 24 meses en comparación con el 35.9% en el brazo placebo más letrozol. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (SG) entre el brazo de Kisqali® más letrozol y el grupo de placebo más letrozol (HR 0.746 [IC del 95%: 0.517 a 1.078]). Los datos del sistema operativo permanecen inmaduros.

Los hazard ratio derivados de un análisis pre-especificado por subgrupos favorecen al grupo de Kisqali® + letrozol, lo cual denota un beneficio para las pacientes independientemente 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 1. Resultados de eficacia principales del estudio MONALEESA-2 (A2301) (SLP) basados en la evaluación del investigador (límite 29 de enero de 2016)**

	<b>Kisqali® + letrozol</b>	<b>Placebo + letrozol</b>
	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana de SLP [meses] (IC del 95%)	NE (19.3-NE)	14.7 (13.0-16.5)
Hazard Ratio(IC del 95%)	0.556 (0.429-0.720)	
Valor de $p^a$	0.00000329	

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

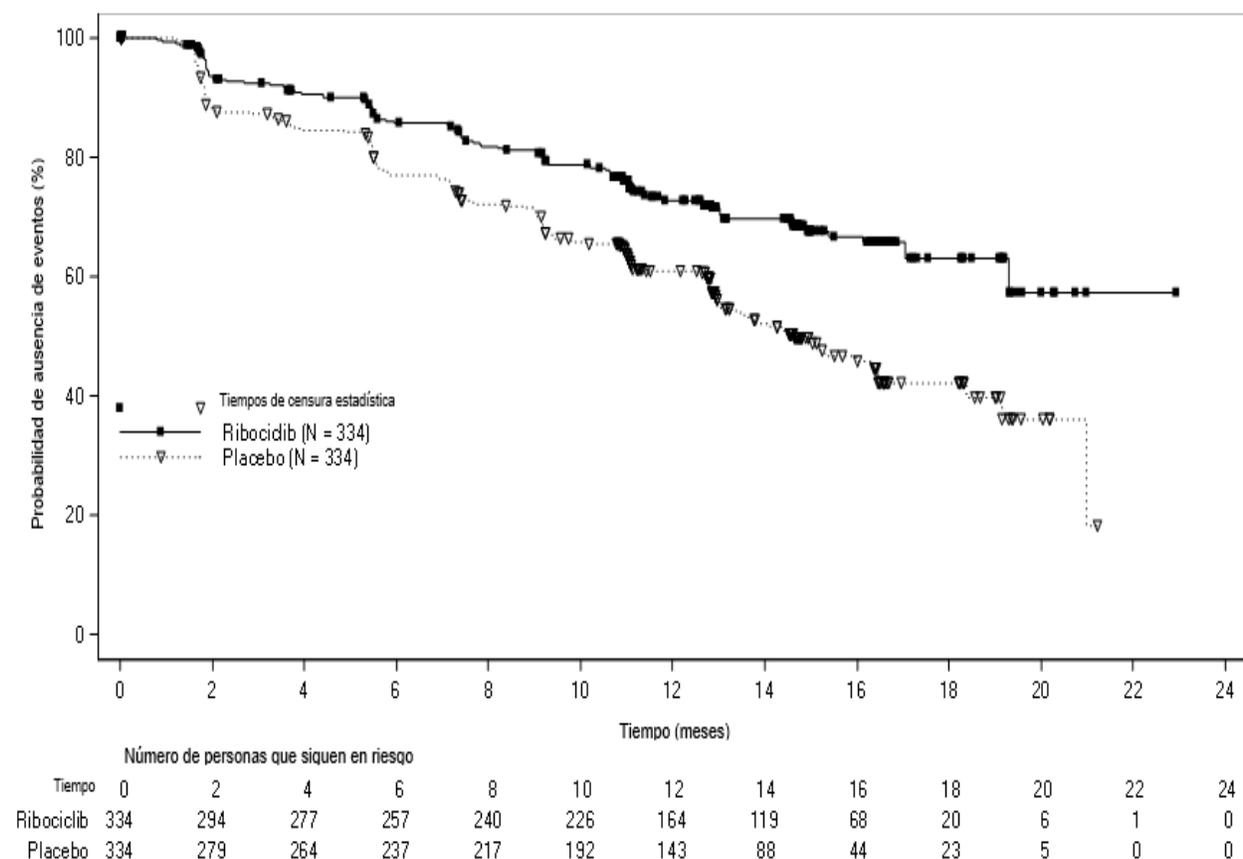
<sup>a</sup> El valor de  $p$  se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

**Tabla 2. Resultados de eficacia primaria MONALEESA-2 (A2301) (SLP) basados en la evaluación del investigador (límite de 02 de enero de 2017)**

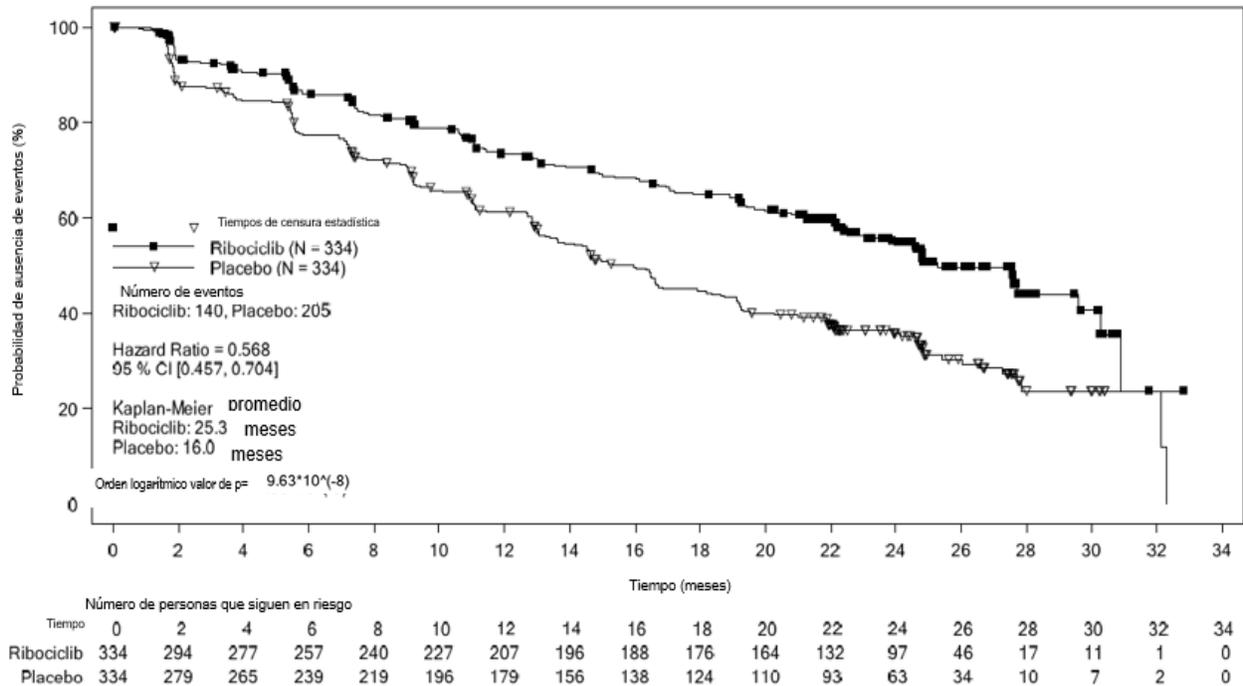
	<b>Kisqali® + letrozol</b>	<b>Placebo + letrozol</b>
	<b>N=334</b>	<b>N=334</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
SLP Mediana [meses] (IC 95%)	25.3 (23.0-30.3)	16.0 (13.4-18.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.568 (0.457-0.704)	
Valor- p <sup>a</sup>	9.63×10 <sup>-8</sup>	

IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes

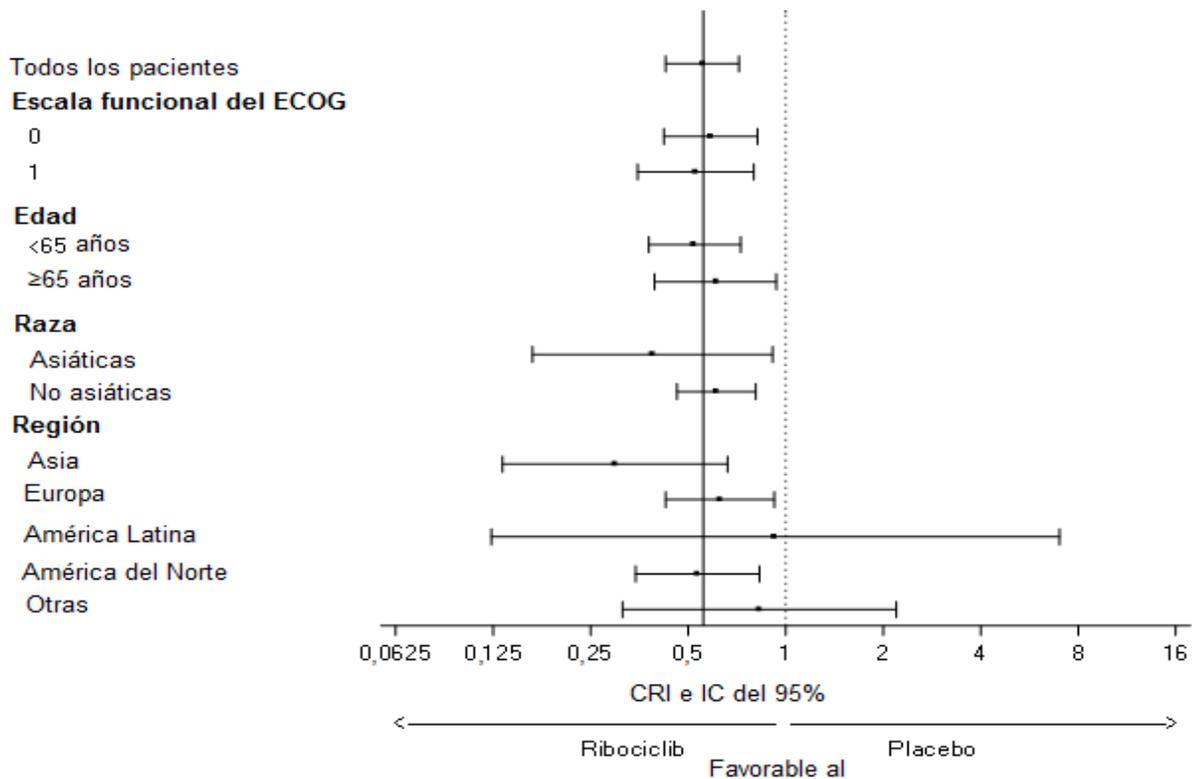
El valor de p se obtiene de la prueba de rango logarítmico estratificado de una cara.

**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier MONALEESA- 2 (A2301) de SLP basada en la evaluación del investigador – (población completa de análisis) (límite 29 de enero de 2016)**


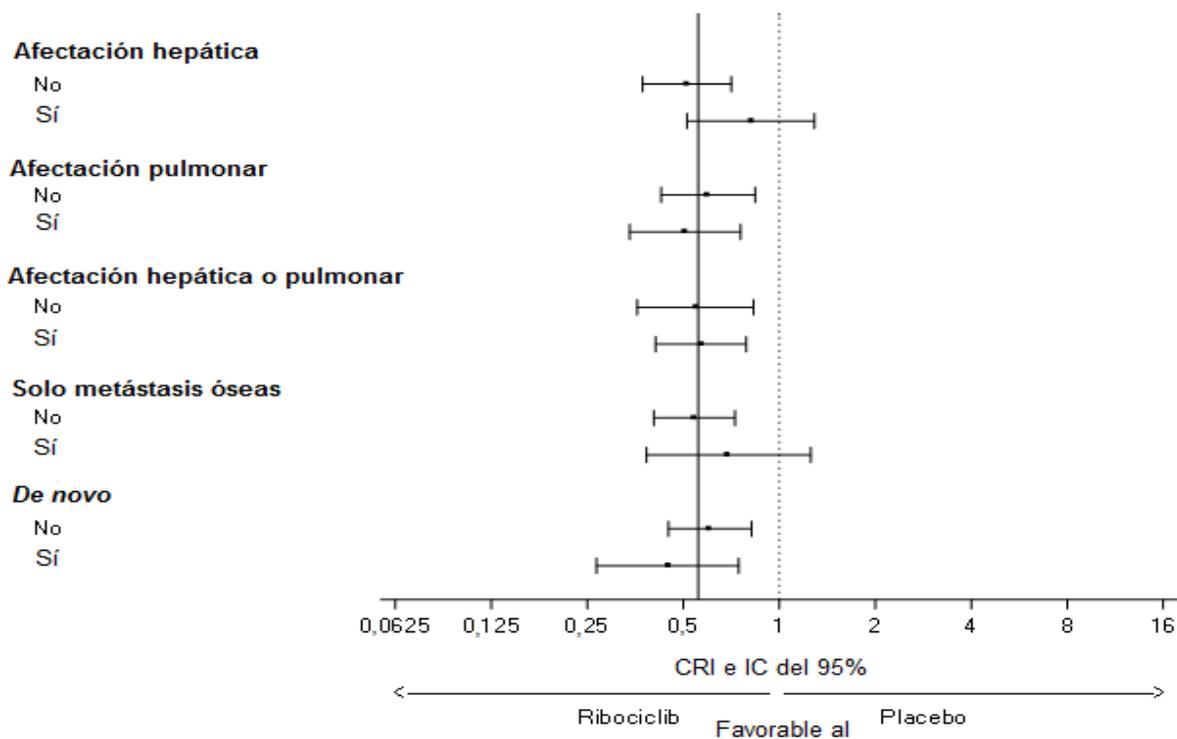
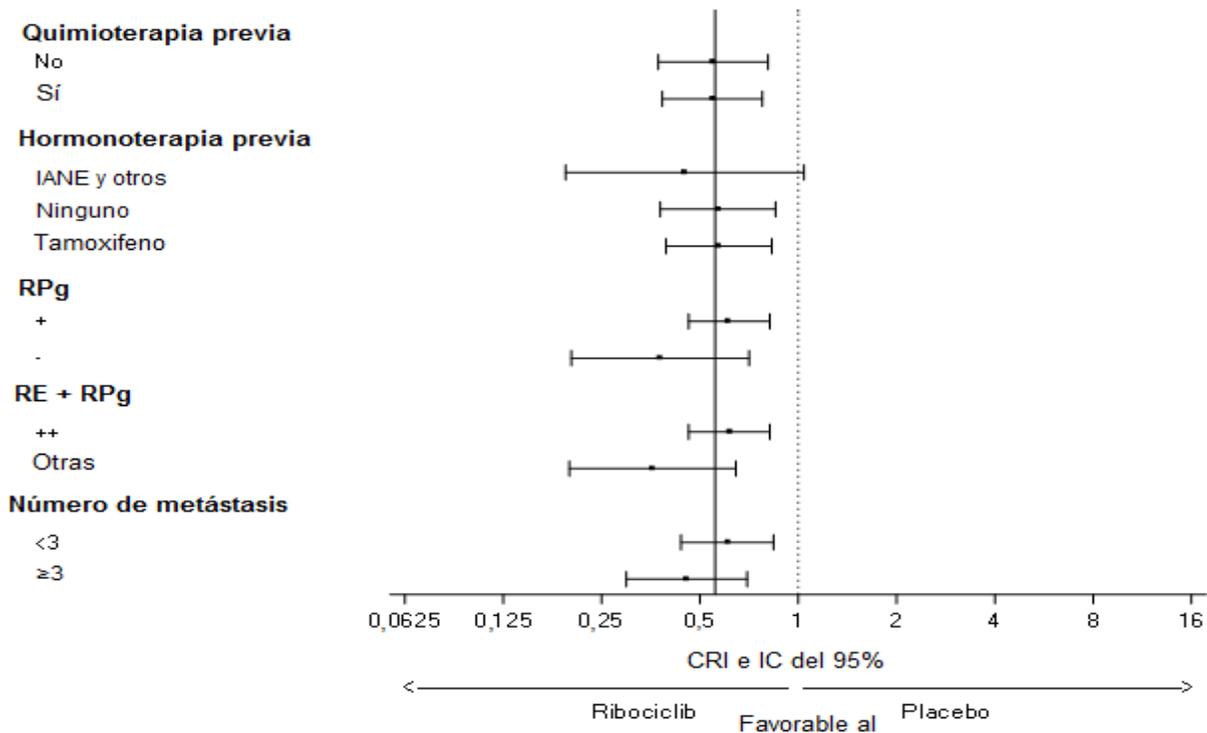
**Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier MONALEESA-2 (A2301) de SLP basado en la evaluación del investigador - (Conjunto de análisis completo 02 de enero de 2017 de corte)**

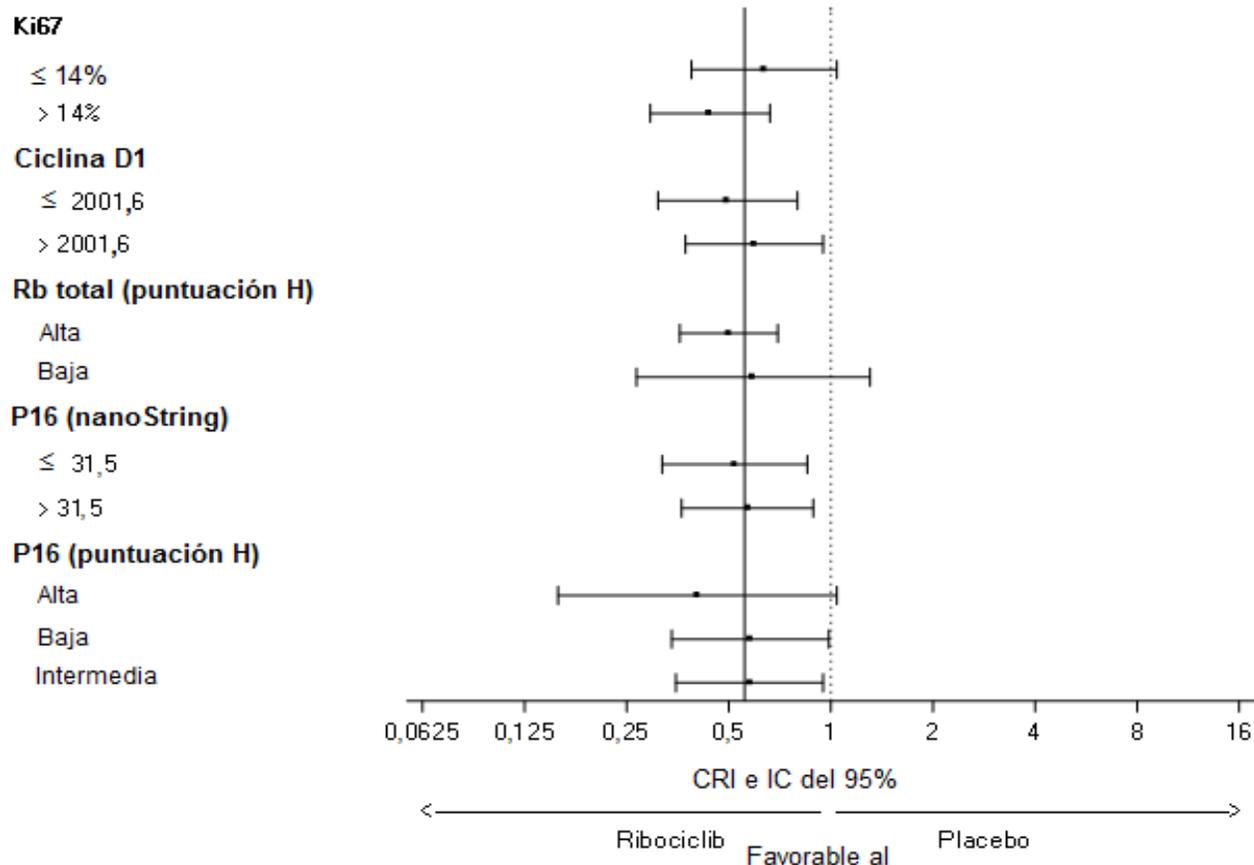


**Figura 3. Diagrama de bosque MONALEESA- 2 (A2301) de SLP basada en la evaluación del investigador – (población completa de análisis) (límite 29 de enero de 2016)**



**Figura 3. Diagrama de bosque de MONALEESA- 2 (A2301) de SLP basada en la evaluación del investigador – (población completa de análisis) (límite 29 de enero de 2016), continuación.**





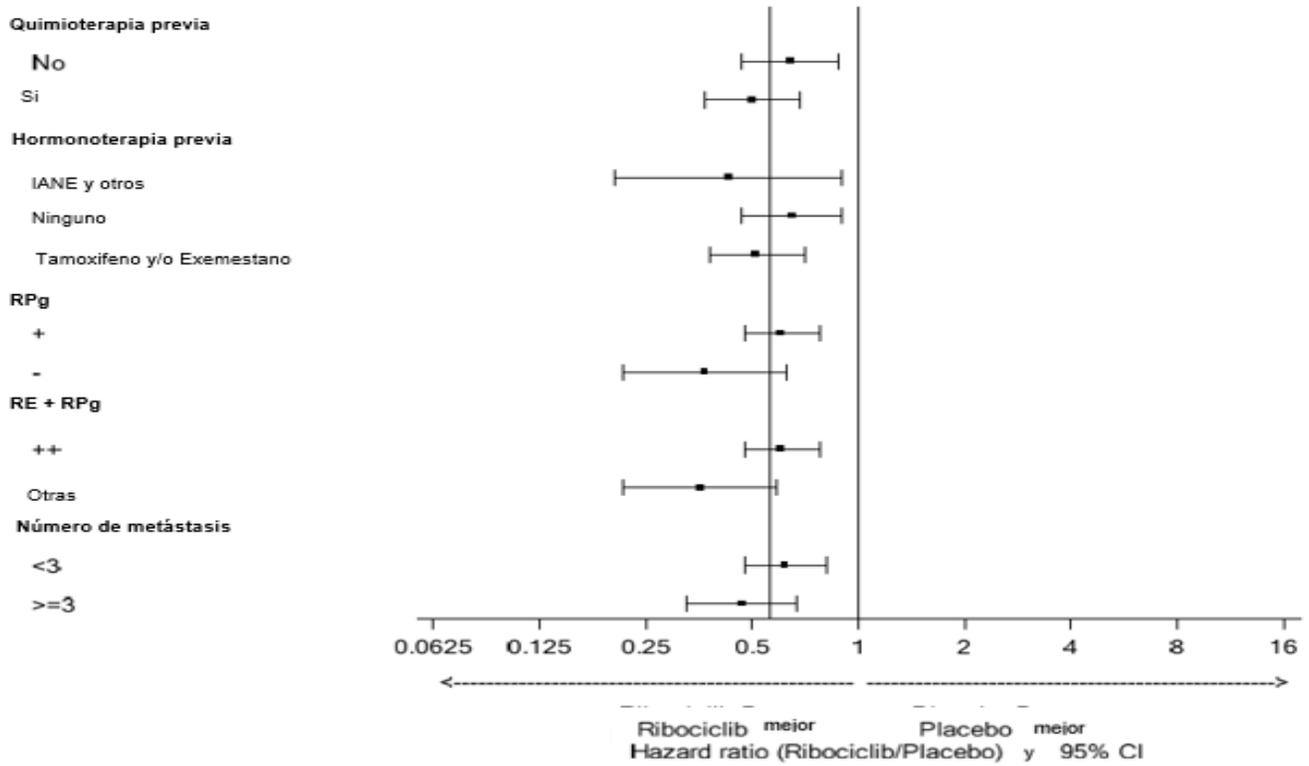
Quimioterapia previa: quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa; RE: receptores de estrógenos; RPg: receptores de progesterona; Ribociclib: 600 mg de ribociclib + 2.5 mg de letrozol;

Placebo: placebo + 2.5 mg de letrozol.

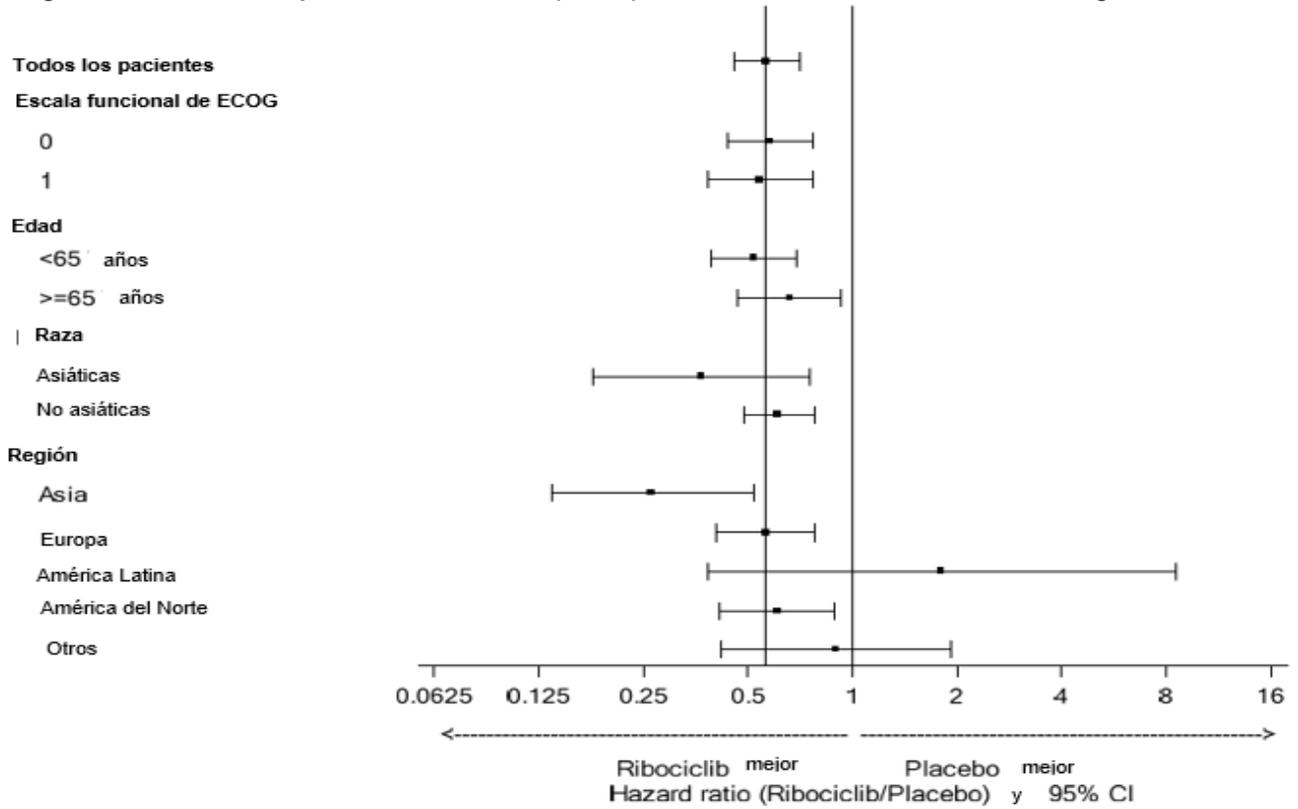
La línea vertical punteada indica ausencia de efecto; la línea vertical continua indica efecto terapéutico global.

El Hazard Ratio (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.

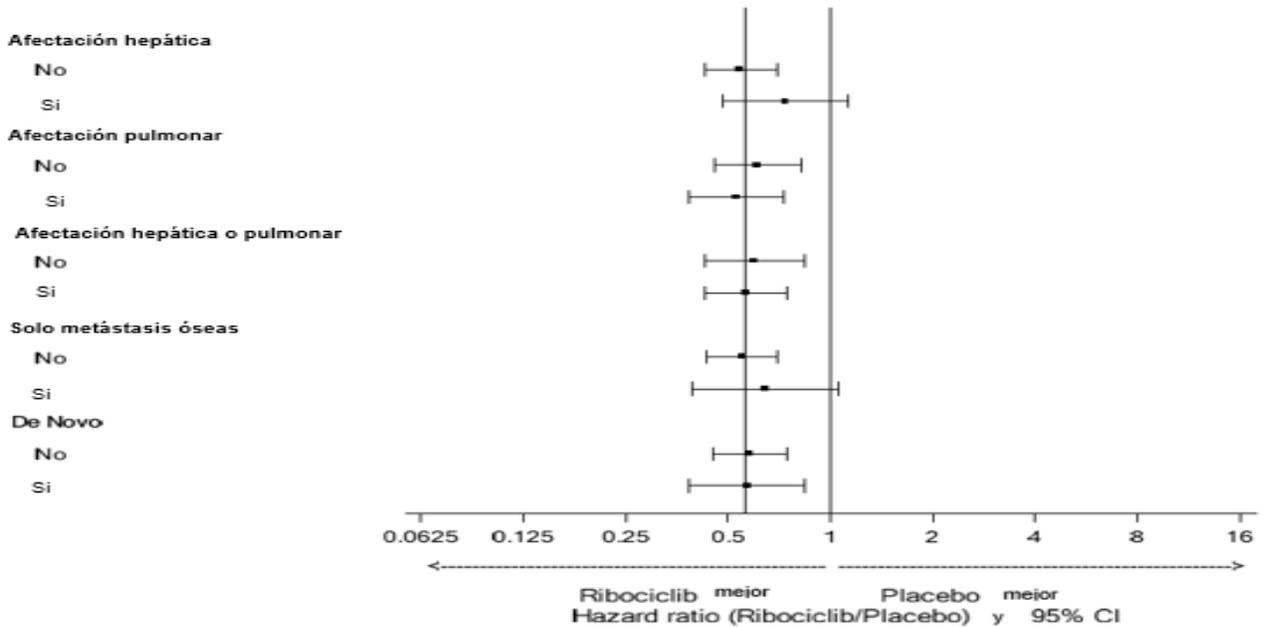
**Figura 4. Gráfico de bosque MONALEESA-2 (A2301) de SLP basado en la revisión del investigador - Estudio A2301 (Conjunto de análisis completo) (límite de 02 de enero de 2017)**

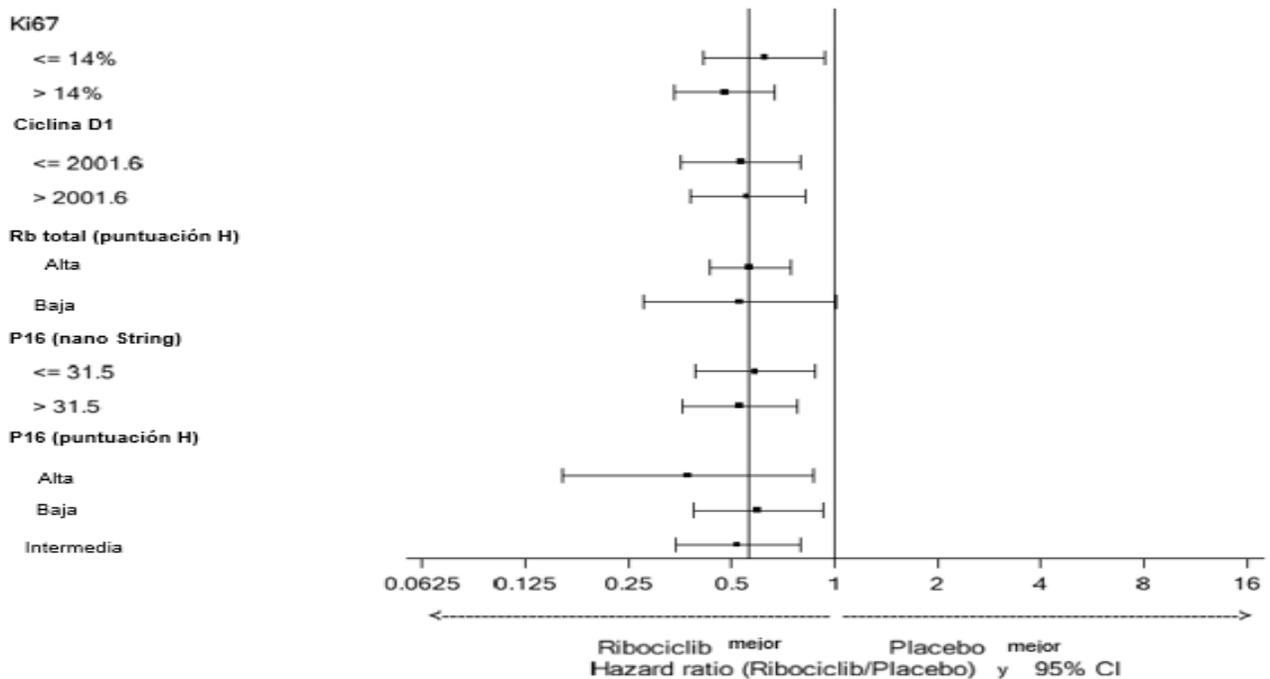


**Figura 4. Gráfico de bosque de MONALEESA-2 (A2301) de SLP basado en la revisión del investigador - Estudio**



**A2301 (Conjunto de análisis completo) (límite de 02 de enero de 2017), continuación.**





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 (Grupo Cooperativo Oncológico del Este de los EE.UU.), 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 medible, 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 ( $p = 0.00028$ ). (IC: Intervalo de confianza)

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 ( $p = 0.018$ ) (véase la Tabla 3).

Se realizó una serie de análisis de SLP de subgrupo pre especificados en función de los factores pronósticos y las características basales 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 del brazo de ribociclib más letrozol en todos los subgrupos de pacientes de edad, raza, quimioterapia adyuvante o neoadyuvante anterior o terapia hormonal, afectación hepática y/o pulmonar y osteonecrosis solo en enfermedad metastásica. Esto fue evidente en pacientes con enfermedad hepática y/o pulmonar (HR: de 0.561 [IC 95%: 0.424, 0.743], mediana de supervivencia libre de progresión [SLP] 24.8 meses vs 13.4 meses respectivamente para el brazo de ribociclib y el brazo de placebo, el mismo beneficio se observó en aquellos pacientes sin enfermedad hepática y/o pulmonar (CRI de 0.597 [IC 95%: 0.426, 0.837], mSLP 27.6 meses vs 18.2 meses).

Los resultados actualizados para la respuesta global y las tasas de beneficio clínico se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 3. Resultados de eficacia de MONALEESA-2 (A2301), (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador (límite 29 de enero de 2016)**

Análisis	Kisqali® + letrozol (%, IC del 95%)	Placebo + letrozol (%, IC del 95%)	Valor de p <sup>c</sup>
<b>Población completa de análisis</b>	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>	
<b>TRG<sup>a</sup></b>	40.7 (35.4-46.0)	27.5 (22.8-32.3)	0.000155
<b>TBC<sup>b</sup></b>	79.6 (75.3-84.0)	72.8 (68.0-77.5)	0.018
<b>Pacientes con tumor medible</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 245</b>	
<b>TRG<sup>a</sup></b>	52.7 (46.6-58.9)	37.1 (31.1-43.2)	0.00028
<b>TBC<sup>b</sup></b>	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 chi cuadrada ( $\chi^2$ ) de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral.

**Tabla 4. Resultados de eficacia de MONALEESA-2 (A2301), (TRG, TBC) según la evaluación del investigador (límite de 02 de enero de 2017)**

Análisis	Kisqali + letrozol (%, 95% CI)	Placebo + letrozol (%, 95% CI)	Valor-p <sup>c</sup>
<b>Conjunto de análisis completo</b>	<b>N=334</b>	<b>N=334</b>	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup>	42.5 (37.2, 47.8)	28.7 (23.9, 33.6)	$9.18 \times 10^{-5}$
Tasa de beneficio clínico <sup>b</sup>	79.9 (75.6, 84.2)	73.1 (68.3, 77.8)	0.018
<b>Pacientes con enfermedad medible</b>	<b>N=257</b>	<b>N=245</b>	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup>	54.5 (48.4, 60.6)	38.8 (32.7, 44.9)	$2.54 \times 10^{-4}$
Tasa de beneficio clínico <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 respuesta no completa / enfermedad no progresiva  $\geq$  24 semanas)

Los valores p de c se obtienen a partir de la prueba unilateral de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel

**Estudio CLEE011E2301 (MONALEESA-7)**

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

Un total de 672 pacientes fueron aleatorizadas para recibir Kisqali® 600 mg + tamoxifeno o un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (NSAI) + goserelina (n = 335) o placebo + tamoxifeno o un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (NSAI) + goserelina (n = 337), estratificados según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares (Sí [n = 344 (51.2%)] Vs. No [n = 328 (48.8%)]), quimioterapia previa para enfermedad avanzada (Sí [n = 120 (17.9%)] Vs. No [n = 552 (82.1%)] y la combinación endocrina asociada (un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (NSAI) + goserelina) [n = 493 (73.4%)] Vs. tamoxifeno + goserelina [n = 179 (26.6%)]. La demografía y las características de la enfermedad basal fueron equilibradas y comparables entre los grupos del estudio.

Se administró una vez al día, vía oral: tamoxifeno 20 mg o un inhibidor no esteroideo (letrozol 2.5 mg o anastrozol 1 mg) con un programa continuo, el día uno se administró vía subcutánea: goserelina 3.6 mg de cada ciclo de 28 días, se administró vía oral Kisqali® 600 mg o placebo una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso hasta que la progresión de la enfermedad o toxicidad sea inaceptable. A los pacientes no se les permitió hacer cruce del brazo de placebo al brazo de Kisqali® durante el estudio, o después de la progresión de la enfermedad. No se les permitió a los pacientes cambiar de combinación de terapia endocrina.

La mediana de edad de las pacientes que participaron en el estudio era de 44 años (intervalo de 25 a 58). El 27.7% de las pacientes eran menores de 40 años de edad. Participaron pacientes de raza blanca (57.7%), asiática (29.5%) y negra (2.8%). La mayoría de las pacientes (99.0%) presentaban un estado funcional de 0 a 1 en la escala ECOG (Grupo Oncológico del Este de los EE.UU.). De estas 672 pacientes el 14.0% de los pacientes había recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica y el 32.6% de los pacientes había recibido quimioterapia adyuvante Vs. el 18.0% que había recibido quimioterapia neoadyuvante y el 39.6% había recibido terapia endocrina adyuvante Vs. el 0.7% que había recibido terapia endocrina neoadyuvante antes del ingreso al estudio. Antes del inicio del estudio, el 40.2% de las pacientes tuvo enfermedad metastásica de *novo*, el 23.7% presentaba solo afección ósea y el 56.7% afectación visceral.

**Análisis Primario**

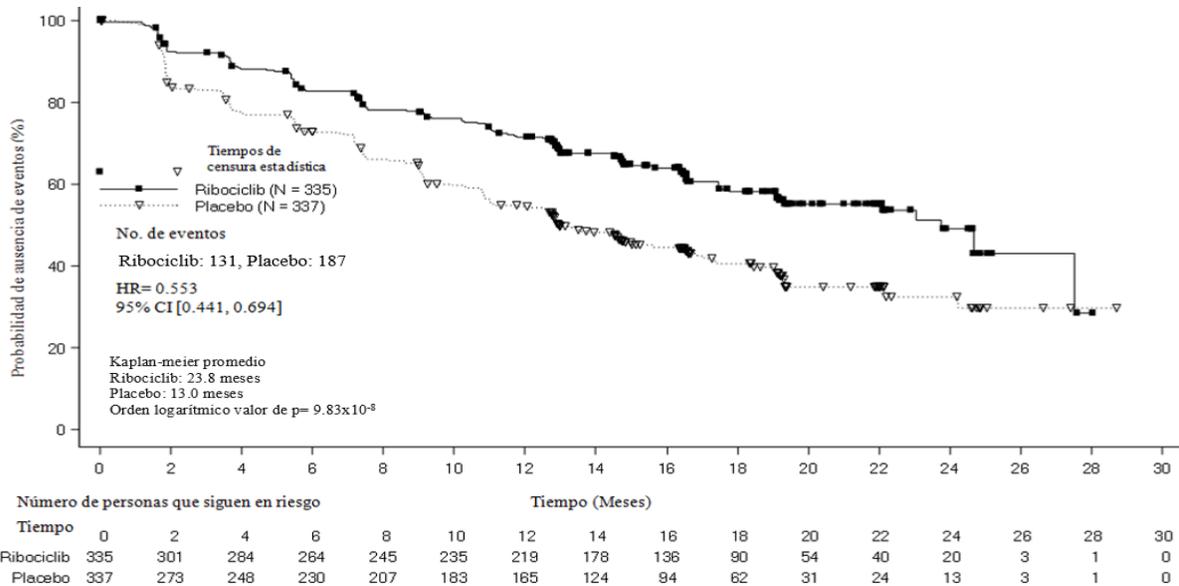
El criterio de valoración final primario para el estudio se realizó después de observar 318 eventos de supervivencia libre de progresión (SLP) usando (RECIST) v1.1, con base a la evaluación del investigador en el conjunto de análisis completo (todos los pacientes aleatorizados) y confirmado por una evaluación radiológica central ciega e independiente de un subconjunto seleccionado al azar de aproximadamente 40% de los pacientes (BIRC, por sus siglas en inglés). La mediana de tiempo de seguimiento en el momento del análisis primario SLP fue de 19.2 meses.

En la población general del estudio, la mediana de SLP (IC del 95%: 19.2, valor no estimado) fue de 23.8 meses, en el grupo Kisqali® + tamoxifeno y 13.0 meses (11.0, 16.4) en el grupo placebo + tamoxifeno o (NSAI) inhibidor no esteroideo de la aromatasa, [HR: 0.553 (IC 95%: 0.441, 0.694), el valor de *p* en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral:  $9.83 \times 10^{-8}$ . Los resultados de eficacia se presentan en la curva de Kaplan-Meier de la SLP en la figura 5. Los resultados basados en el (BIRC, por sus siglas en inglés) respaldaron los resultados primarios de eficacia basados en la evaluación del investigador (HR: 0.427; IC del 95 %: 0.288, 0.633).

La tasa de respuesta global (TRG) por evaluación del Investigador basada en RECIST v1.1 fue mayor en el grupo de Kisqali® (40.9%; IC: 95%: 35.6, 46.2) comparado con el grupo de placebo (29.7%; IC: 95%: 24.8, 34.6, *p* = 0.00098). Consulte la tabla 6.

La principal medida de calidad de vida (CdV) pre especificada 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% comparado con el valor inicial, sin mejoría posterior; por encima de este umbral observado durante el período de tratamiento o muerte por causa alguna. La adición de Kisqali® + tamoxifeno o NSAI provocó un retraso en el tiempo de deterioro de la escala de salud global EORTC QLQ-C30 en comparación con placebo + tamoxifeno o NSAI (mediana no estimable frente a 21.2 meses; HR: 0.699 [IC del 95%: 0.533; 0.916]; p = 0.004.

**Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP del estudio general MONALEESA-7 (E2301), basado en la revisión del investigador (Conjunto de análisis completo) (límite de 20 de agosto de 2017).**



En el pre-específico subgrupo de análisis, 495 pacientes que recibieron Kisqali® ó placebo en combinación con NSAI + goserelina, se encontró que la mediana de SLP fue de 27.5 meses (IC 95%: 19.1, valor no estimado). En el subgrupo tratados con Kisqali® + NSAI la mediana de SLP fue de 13.8 meses (12.6, 17.4). En el subgrupo placebo + NSAI [HR: 0.569 (IC 95%: 0.436, 0.743)]. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 5 y las curvas de Kaplan-Meier para SLP se muestran en la figura 6. No se recomienda utilizar Kisqali® en combinación con tamoxifeno debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc. (consulte la sección de Precauciones Generales).

Los resultados, en el subgrupo Kisqali® + NSAI, fueron consistentes en todos los subgrupos de edad, raza, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante previa, terapias hormonales, afectación hepática y/o pulmonar y enfermedad metastásica ósea.

En los subgrupos de: NSAI + Kisqali®, NSAI + Placebo no alcanzaron la mediana del tiempo hasta la respuesta (TTR). En el subgrupo de NSAI + Kisqali® la probabilidad de respuesta a los 6 meses fue del 34.7% (IC 95%: 29.0, 41.1), en el subgrupo de NSAI + Placebo la probabilidad de respuesta a los 6 meses fue del 23.7% (IC 95%: 18.8, 29.6), lo que indica que una mayor proporción de pacientes obtuvo un mayor beneficio en el subgrupo de Kisqali®.

En el subgrupo NSAI + Kisqali® la mediana de duración de la respuesta (DOR) no se alcanzó (IC 95%: 18.3 meses, valor no estimado), en el subgrupo de NSAI + Placebo fue de 17.5 meses (IC 95%: 12.0, valor no estimado). Entre los pacientes con respuesta confirmada completa y parcial, la probabilidad de progresión posterior fue del 23.5% (IC 95%: 15.6, 34.5) en el subgrupo de Kisqali® y del 36.4% (IC 95%: 25.6, 49.8) en el grupo placebo a los 12 meses.

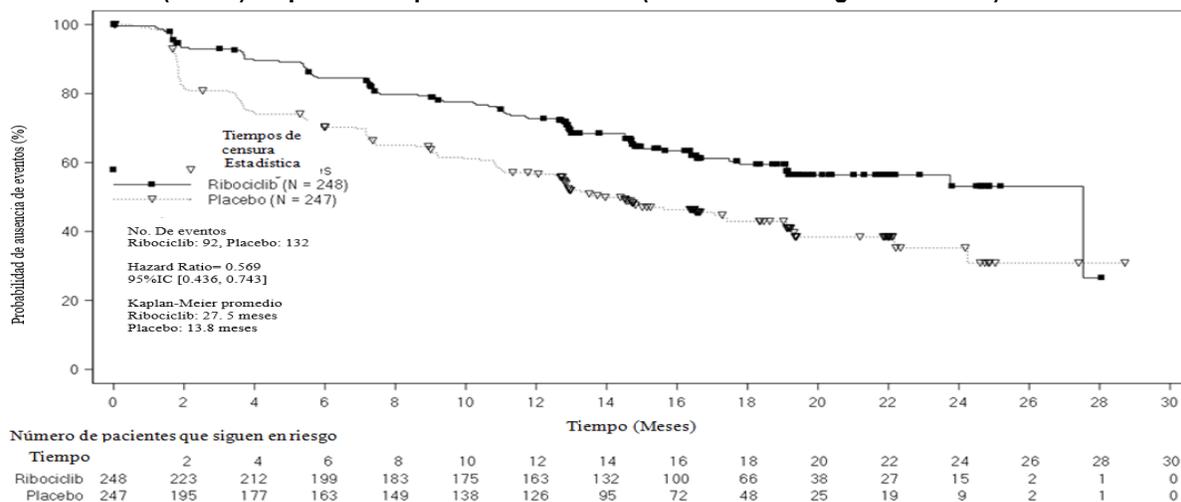
**Tabla 5. Resultados de la eficacia (SLP) del estudio MONALEESA-7 (E2301) basado en la revisión del investigador en pacientes que recibieron NSAI (límite de 20 de agosto de 2017).**

	<b>Kisqali® + NSAI + Goserelina N=248</b>	<b>Placebo+ NSAI+ Goserelina N=247</b>
<b>Supervivencia libre de progresión <sup>a</sup></b>		
Mediana de SLP [meses](IC del 95%)	27.5(19.3-NE)	13.8 (12.6,17.4)
Hazard ratio (IC del 95%)	0.569 (0.436-0.743)	

IC: intervalo de confianza, N: número de pacientes, NE: valor no estimado

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

**Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP basado en la evaluación de investigador del estudio MONALEESA-7 (E2301) en pacientes que recibieron NSAI (límite de 20 de agosto de 2017).**



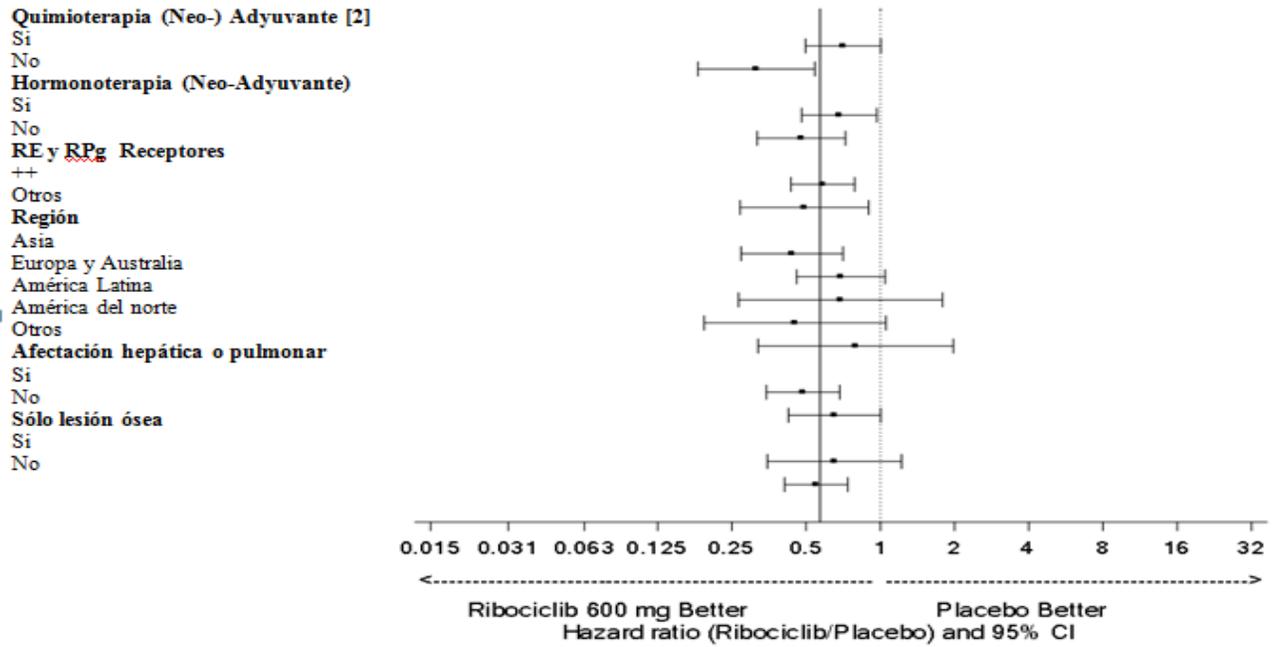
**Tabla 6. Resultados de la eficacia MONALEESA-7 (E2301) (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador en pacientes que recibieron NSAI (Inhibidor no esteroideo de la aromatasa) (límite de 20 de agosto de 2017).**

<b>Análisis</b>	<b>Kisqali®+ NSAI (%,IC del 95%)</b>	<b>Placebo +NSAI + goserelina (%, IC del 95%)</b>
<b>Conjunto de análisis completo</b>	<b>N=248</b>	<b>N=247</b>
<b>Tasa de respuesta global<sup>a</sup></b>	39.1 (33.0, 45.2)	29.1 (23.5,34.8)
<b>Tasa de beneficio clínico<sup>b</sup></b>	80.2 (75.3, 85.2)	67.2 (61.4, 73.1)
<b>Pacientes con enfermedad medible</b>	<b>N=192</b>	<b>N=199</b>
<b>Tasa de respuesta global<sup>a</sup></b>	50.5 (43.4, 57.6)	36.2 (29.5, 42.9)
<b>Tasa de beneficio clínico<sup>b</sup></b>	81.8 (76.3,87.2)	63.8 (57.1, 70.5)

<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 respuesta no completa / enfermedad no progresiva ≥24 semanas)

**Figura 7. Diagrama de bosque de la SLP basado en la revisión del investigador- estudio MONALEESA-7 (E2301)**



en pacientes que recibieron NSAI (límite de 20 de agosto de 2017).

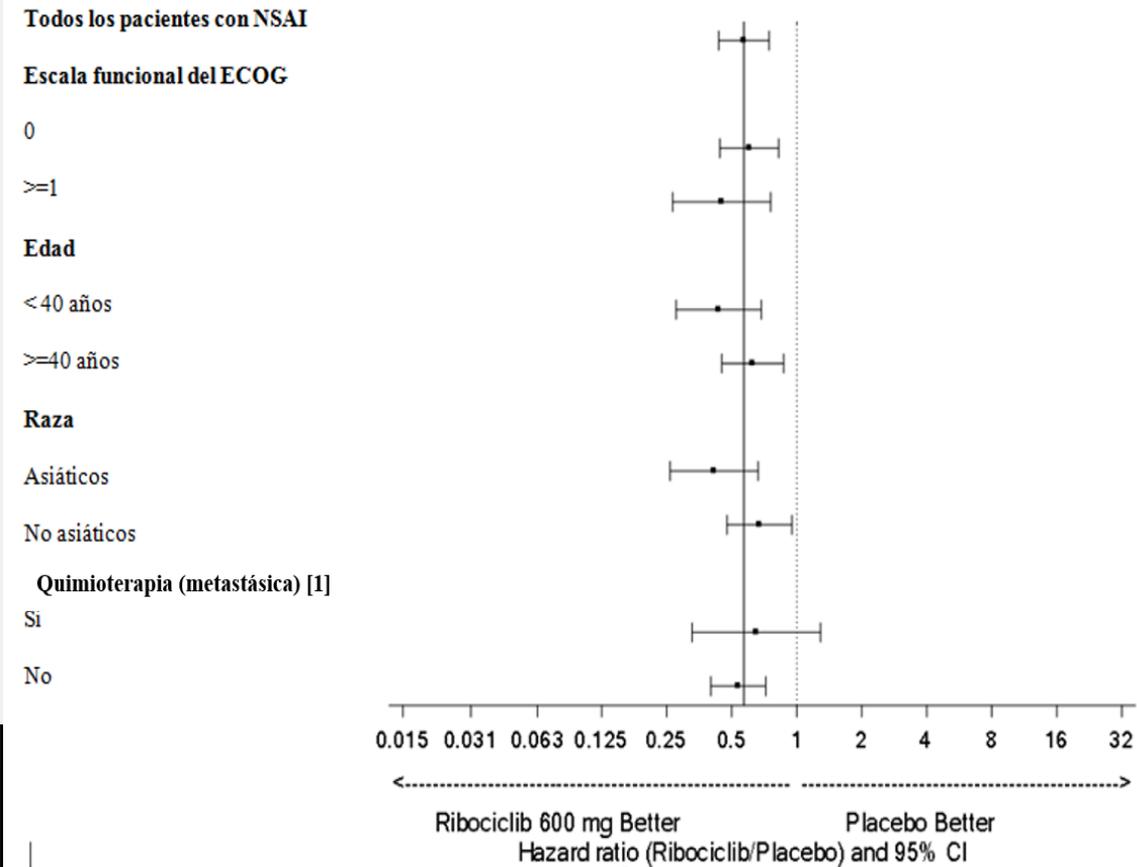


Figura 7. Diagrama de bosque de la SLP basado en la revisión del investigador- estudio MONALEESA-7 (E2301) en pacientes que recibieron NSAI (límite de 20 de agosto de 2017), continuación.

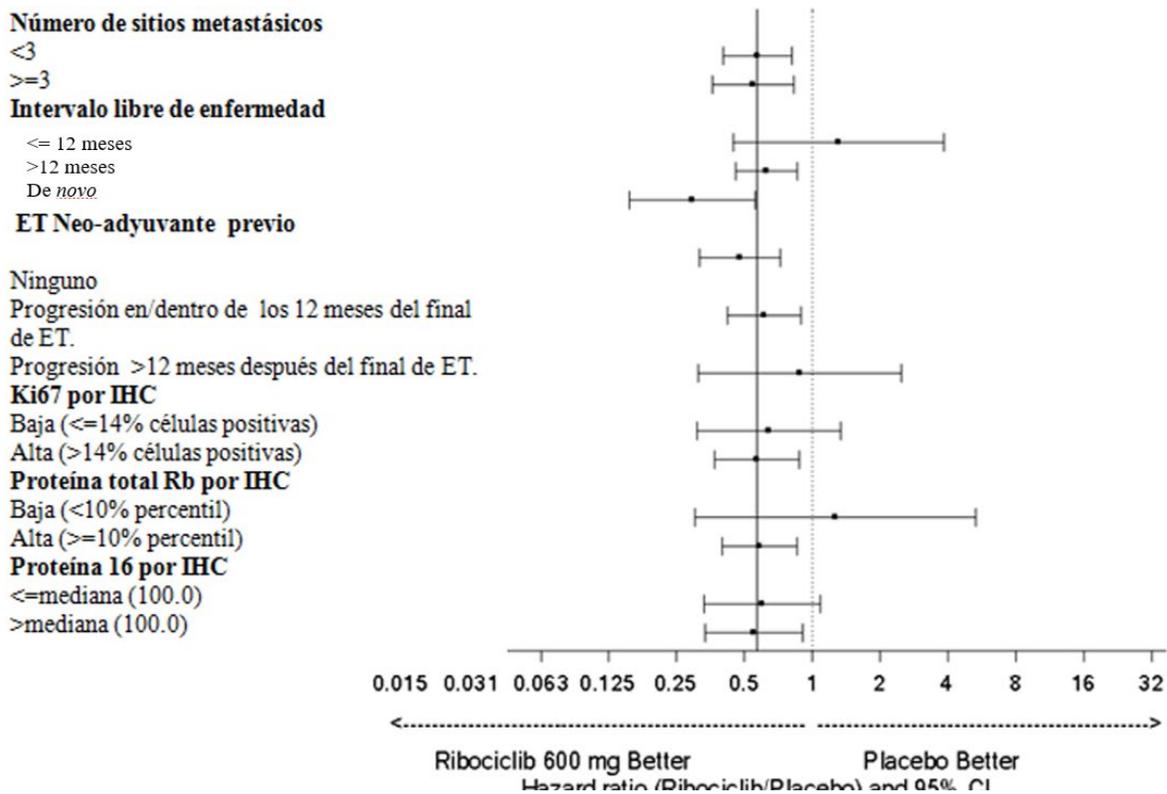
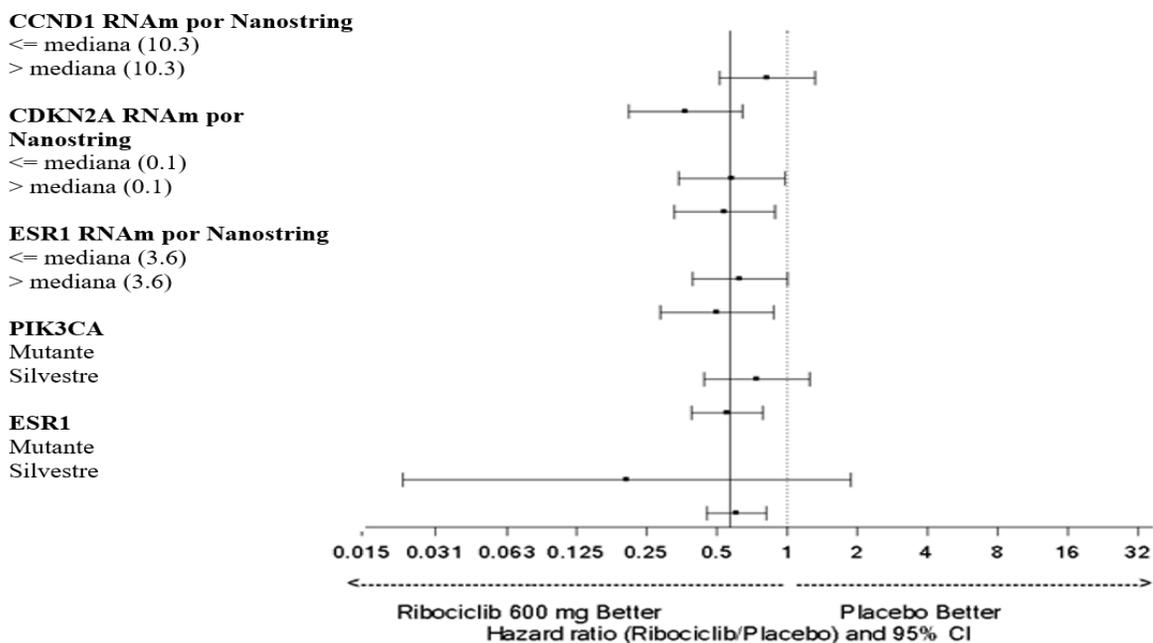


Figura 7. Diagrama de bosque de la SLP basado en la revisión del investigador- estudio MONALEESA-7 (E2301) en pacientes que recibieron NSAI (límite de 20 de agosto de 2017), continuación.



**Análisis final de la Tasa de supervivencia Global (SG)**

El estudio de la Tasa de supervivencia global (SG) en el segundo análisis (límite 30 de noviembre de 2018) cumplió con el punto final secundario clave en el análisis completo que demostró una mejora estadísticamente significativa en el estudio SG.

Se demostró el beneficio de la SG, fue consistente en todos los subgrupos exploratorios y el perfil de seguridad en ambos grupos de tratamiento los resultados de análisis primario, fueron consistentes.

En la Tabla 7 y en las Figuras 8 y 9, se proporciona más robusta de los datos de la (SG) supervivencia global (límite 30 de noviembre de 2018).

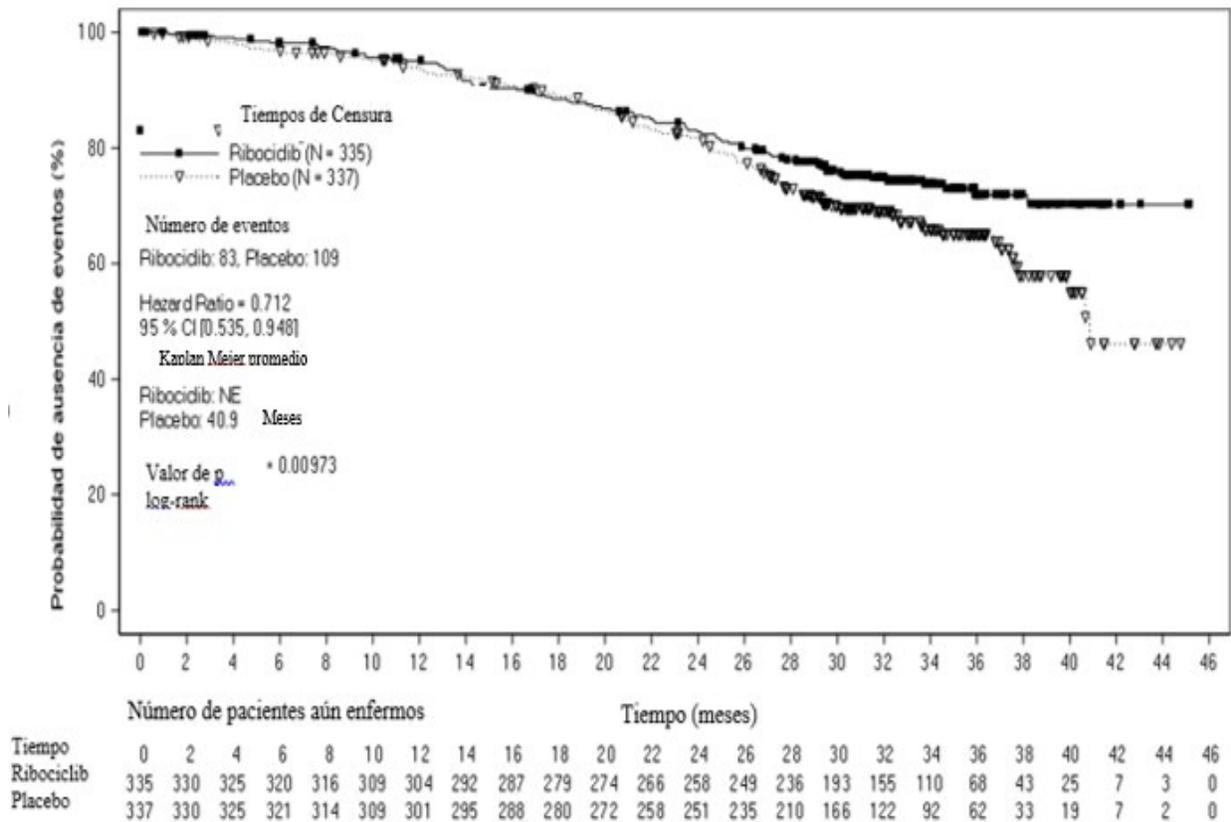
**Tabla 2. Resultados de la eficacia del estudio MONALEESA-7 (E2301) Tasa de supervivencia global (SG) (límite 30 de noviembre de 2018).**

<b>Supervivencia global, estudio general de la población</b>	<b>Ribociclib 600 mg N=335</b>	<b>Placebo N=337</b>
Número de eventos - n [%]	83 (24.8)	109 (32.3)
Mediana de la Tasa de Supervivencia (SG) [meses] (IC=95%)	NE (NE, NE)	40.9 (37.8, NE)
Hazard ratio (IC=95%)	0.712 (0.535, 0.948)	
Valor p <sup>a</sup>	0.00973	
<b>Supervivencia global, subgrupo NSAI</b>	<b>Ribociclib 600 mg N=248</b>	<b>Placebo N=247</b>
Número de eventos - n [%]	61 (24.6)	80 (32.4)
Mediana de la Tasa de Supervivencia (SG) [meses] (IC=95%)	NE (NE, NE)	40.7 (37.4, NE)
Hazard ratio (IC=95%)	0.699 (0.501, 0.976)	

CI= Intervalo de confianza, NE= No estimable, N= Número de pacientes, NSAI= Inhibidor de la aromataasa no esteroide;

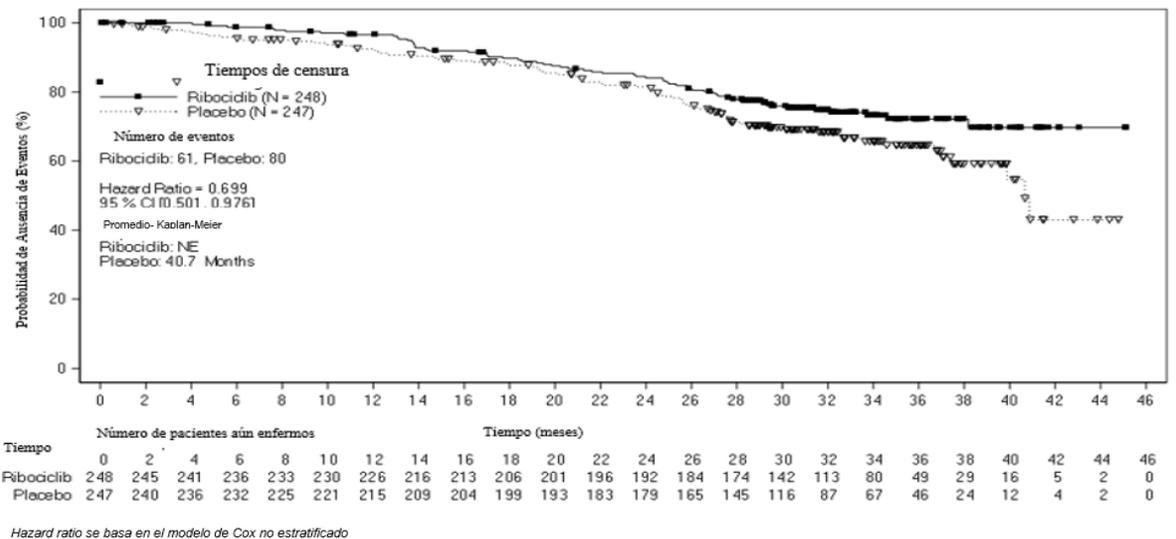
Valor p<sub>a</sub> – se obtiene de la prueba log-rank estratificada por metástasis pulmonares y/o hepáticas, quimioterapia previa para enfermedad avanzada y pareja endocrina por IRT.

**Figura 8. Gráfico de Kaplan-Meier de la SG MONALEESA-7 (E2301) (Conjunto de análisis completo) (límite de 30-noviembre de 2018)**



La prueba de log-Rank y el modelo de Cox están estratificados por metástasis pulmonares y/o hepáticas, la quimioterapia previa para enfermedad avanzada y la combinación endocrina por IRT.

**Figura 9. Gráfico de Kaplan-Meier SG MONALEESA-7 (E2301) (límite de 30-noviembre de 2018)**



Además, el tiempo de la supervivencia de progresión tras la terapia posterior (SLP2) en pacientes que recibieron previamente Kisqali® fue menor en comparación con los pacientes que recibieron placebo (HR: 0.692 (IC 95%: 0.548, 0.875)) en el estudio de población general. La mediana de SLP2 fue de 32.3 meses (IC 95%: 27.6, 38.3) en el brazo de placebo y en el brazo de Kisqali® no fue alcanzada (IC 95%: 39.4, NE). Se observaron resultados similares en el subgrupo NSAI (HR: 0.660 (IC 95%: 0.503, 0.868); la mediana SLP2 fue de: 32.3 meses (IC 95%: 26.9, 38.3) en el brazo de placebo vs no alcanzado (IC 95%: 39.4, NE) en el brazo de Ribociclib).

### **Estudio CLEE011F2301 (MONALEESA-3)**

Kisqali® se evaluó en combinación con fulvestrant en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para el tratamiento de hombres y mujeres posmenopáusicas receptores hormonales positivos (RH positivo), HER2 negativo, con cáncer de mama avanzado que no recibieron tratamiento endocrino, o que recibieron solo una línea de tratamiento endocrino previo para enfermedad avanzada.

Un total de 726 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir 600 mg de Kisqali® + fulvestrant (n = 484) o placebo + fulvestrant (n = 242), fueron estratificados según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares [Sí (n = 351 (48.3%)) frente a No (n = 375 (51.7%))], terapia endocrina previa [A (n = 354 (48.8%)) Vs. B (n = 372 (51.2%))]. Pacientes con cáncer de mama avanzado, tratadas en primera línea (A) incluyó cáncer de mama avanzado *de novo* sin previo tratamiento endocrino y pacientes que recayeron después de 12 meses de finalizar el tratamiento endocrino (neo) adyuvante.

El subgrupo de pacientes tratadas en segunda línea (B) incluyó aquellos pacientes que recayeron durante el tratamiento adyuvante o en menos de 12 meses posteriores al haber finalizado el tratamiento endocrino adyuvante y aquellos pacientes que progresaron a la primera línea. Las características demográficas y patológicas iniciales fueron equilibradas y comparables entre los subgrupos estudiados. Kisqali® 600 mg o placebo se administró por vía oral durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento de la combinación con fulvestrant 500 mg administrándose intramuscularmente en el Ciclo 1: Día 1, Ciclo 1: Día 15, Ciclo 2, Día 1 y posteriormente cada 28 días.

La mediana de edad de los pacientes que participaron en el estudio era de 63 años (intervalo: 31 a 89). El 46.7% de los pacientes eran de 65 años de edad, el 13.8% de los pacientes eran de 75 años o más. Participaron pacientes: caucásicos (85.3%), asiáticos (8.7%) y de raza negra (0.7%). La mayoría de los pacientes (99.7%) presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG (Grupo Cooperativo Oncológico del Este de los EE. UU.). Los pacientes de primera y segunda línea inscritos en este estudio (de los cuales el 19.1% de los pacientes tuvieron enfermedad metastásica *de novo*). El 42.7% de los pacientes había recibido quimioterapia adyuvante frente al 13.1% que recibió quimioterapia neoadyuvante y el 58.5% habían recibido terapia endocrina en adyuvante frente al 1.4% que recibieron quimioterapia neoadyuvante antes del ingreso al estudio, el 21.2% de los pacientes tenían enfermedad ósea y el 60.5 % padecían enfermedad visceral. Los datos demográficos y las características patológicas iniciales fueron equilibrados y comparables entre los grupos de estudio.

### **Análisis Primario**

El criterio de valoración principal del estudio se cumplió después de la observación de 361 eventos de supervivencia libre de progresión (SLP) usando (RECIST v1.1), con base a la evaluación del investigador en el conjunto de análisis completo (todos los pacientes aleatorizados) y confirmado por una evaluación central aleatoria del 40% subconjunto de imágenes por un comité de revisión independiente cegado (BIRC, por sus siglas en inglés). 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, por sus siglas en inglés) respaldaron los resultados primarios de eficacia, la razón de riesgo de SLP fue de 0.492 (IC 95%, 0.345 a 0.703).

Los resultados de eficacia primaria mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes que recibieron Kisqali® + fulvestrant en comparación con los pacientes que recibieron placebo + fulvestrant en la población completa de análisis [HR] = 0.593; IC del 95%: 0.480-0.732, valor de  $p$  en la prueba del orden logarítmico de rangos estratificada unilateral =  $4.1 \times 10^{-7}$ , con una reducción estimada del riesgo de progresión del 41% a favor del subgrupo fulvestrant + Kisqali®. La mediana de la SLP fue de 20.5 meses (IC 95%:18.5, 23.5) en el subgrupo de Kisqali® + fulvestrant y 12.8 meses (10.9, 16.3) en el subgrupo placebo + fulvestrant. La curva de Kaplan- Meier y el diagrama de bosque de la SLP se proporcionan en la Figura 10 y 11, respectivamente.

**Figura 10. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP basado en la evaluación de investigador del estudio MONALEESA-3 (F2301) (Conjunto de análisis completo) (límite de 30-noviembre de 2017).**

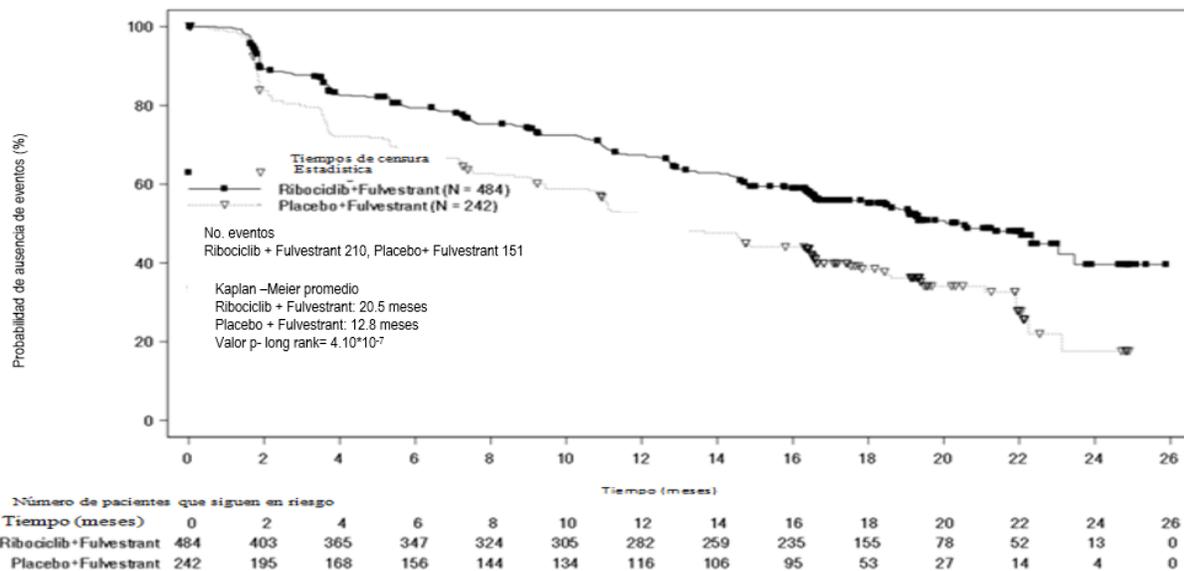
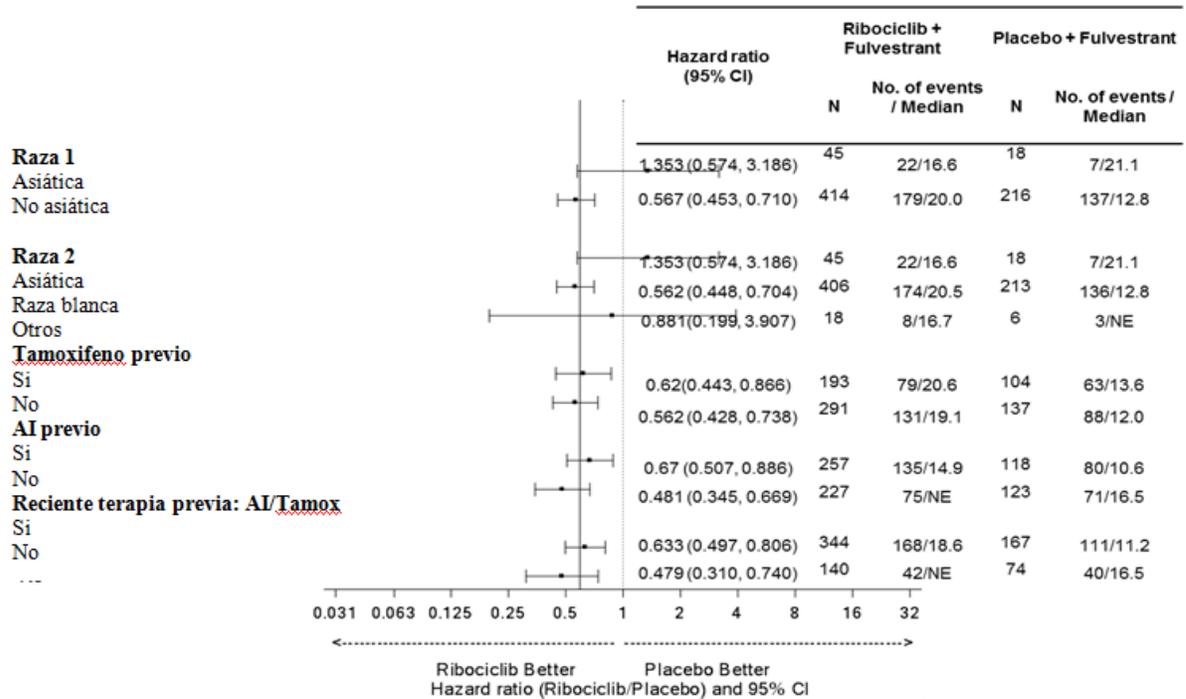
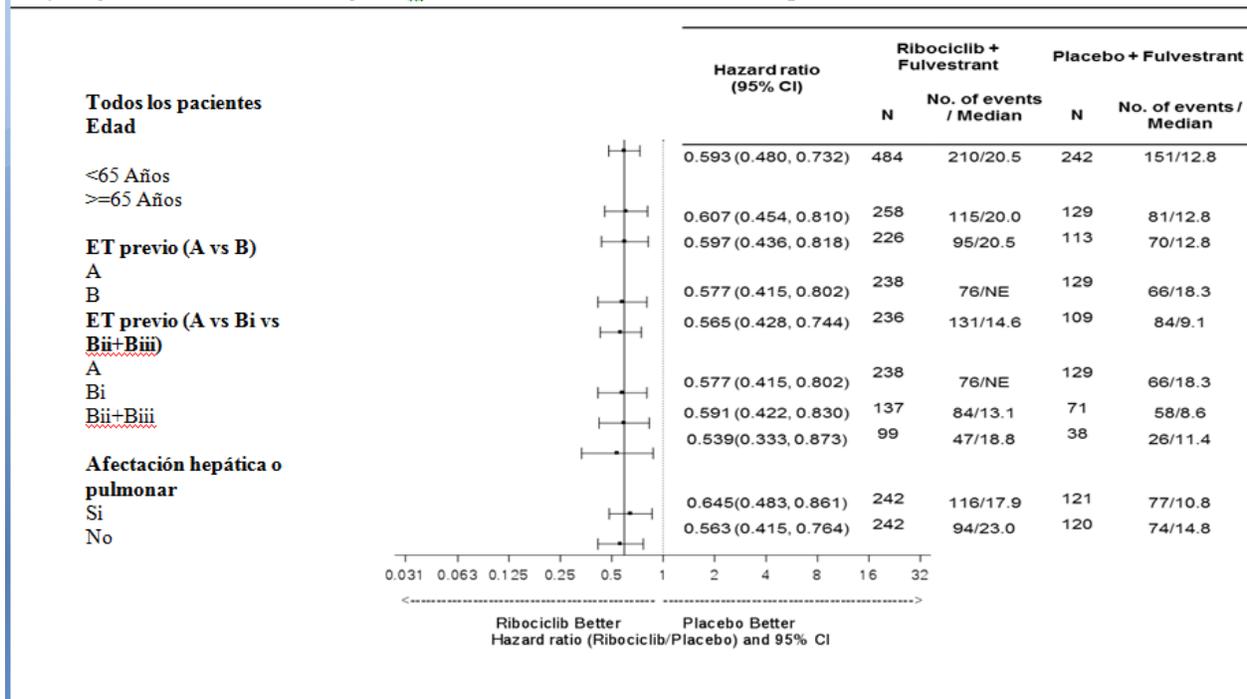
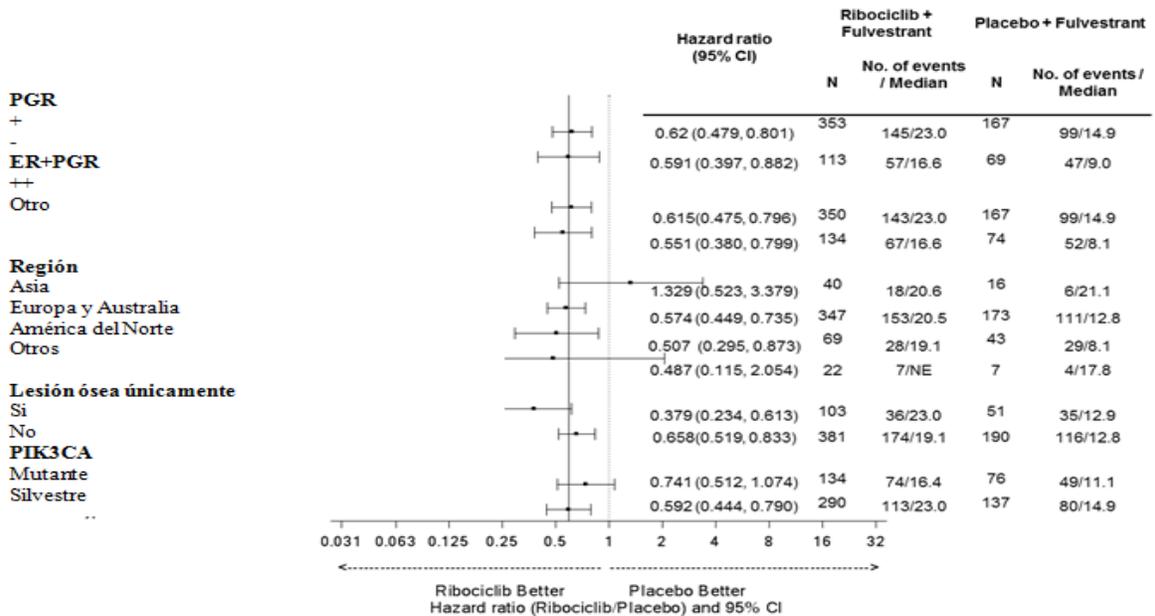
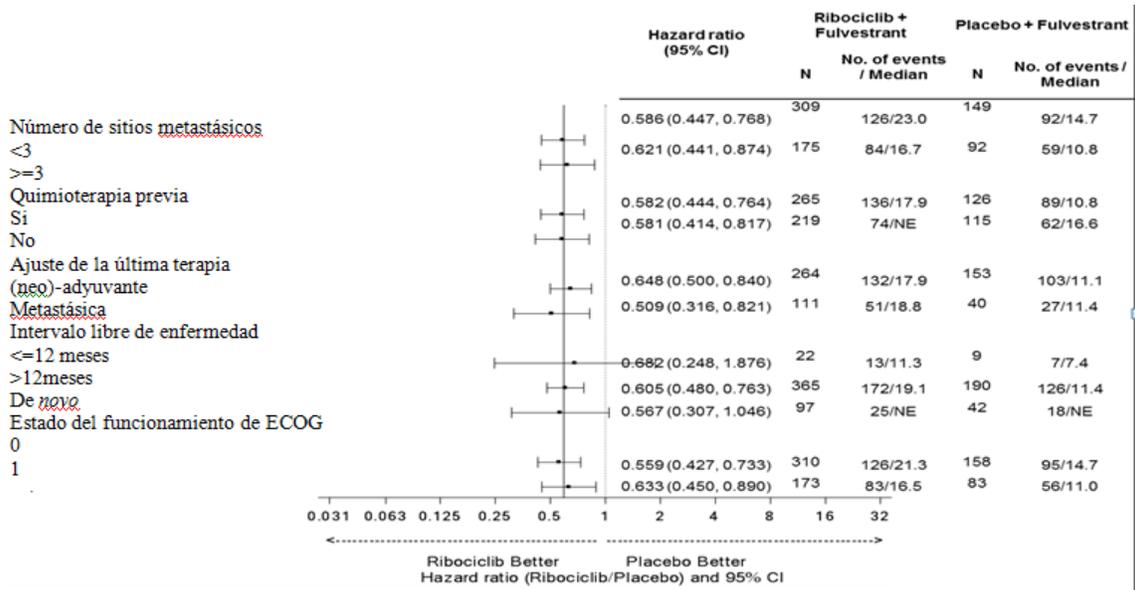
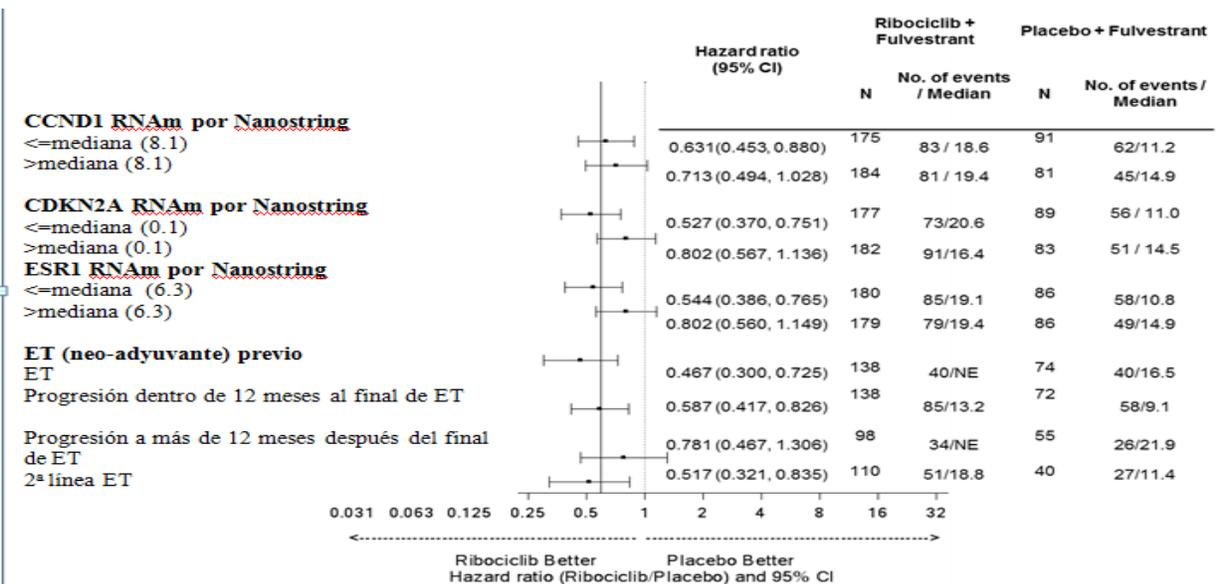
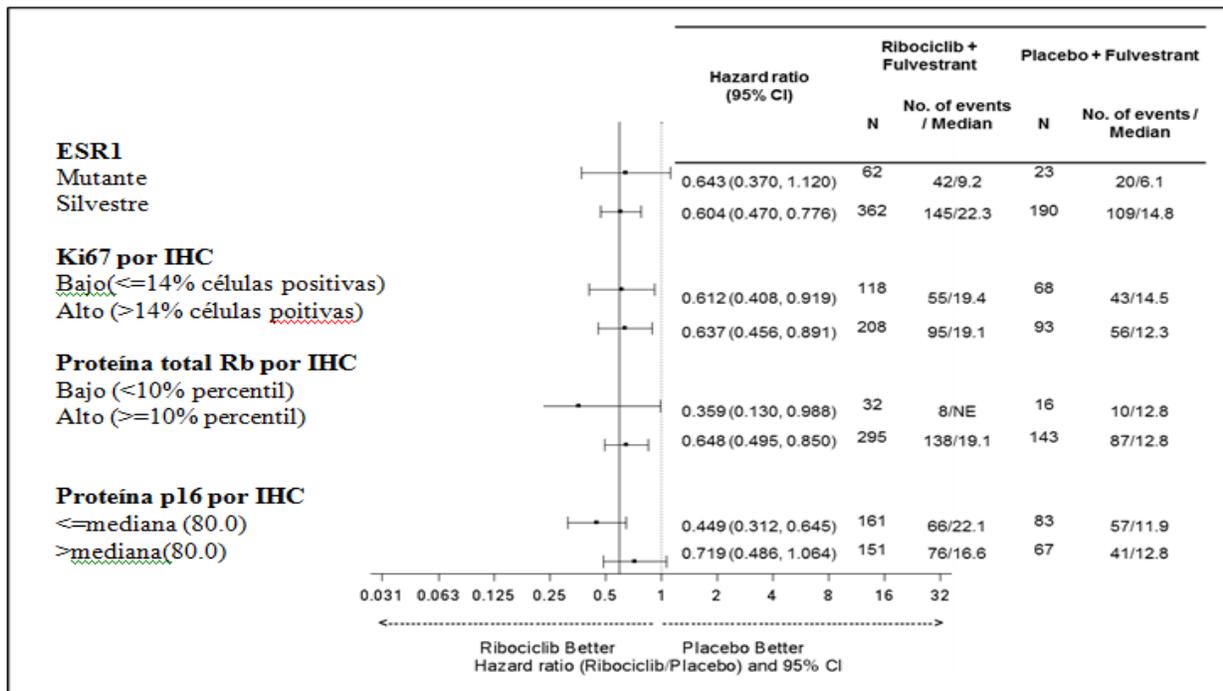


Figura 11. Diagrama de bosque de la SLP basada en la revisión del investigador- Estudio MONALEESA-3 (F2301) (Conjunto de análisis completo) [límite 03 de noviembre de 2017].







La terapia endocrina previa (A vs B) se clasifica usando datos de CRF de la siguiente manera:

A) El tratamiento sin previa medicación para enfermedad metastásica / avanzada (aBC) incluye:

- i. Recaída > 12 meses después de la finalización de (neo) adyuvante ET (terapia endocrina) sin tratamiento posterior para aBC,
- ii. De novo aBC (sin exposición previa a ET).

B) Recibir hasta 1 línea ET para aBC incluye:

- i. Recaída dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la ET (neo) adyuvante, sin tratamiento posterior para una aBC, OR
- 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, OR

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®+ fulvestrant y en el brazo placebo + fulvestrant se resume en la tabla 8.

**Tabla 8. Resultados de eficacia MONALEESA- 3 (TRG, TBC) según la evaluación del investigador (límite 03 de noviembre de 2017).**

<b>Análisis</b>	<b>Kisqali®+ Fulvestrant (%, IC del 95%)</b>	<b>Placebo +Fulvestrant (%, IC del 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Conjunto de análisis completo</b>	N=484	N=242	
<b>Tasa de respuesta global<sup>a</sup></b>	32.4 (28.3, 36.6)	21.5 (16.3, 26.7)	0.000912
<b>Tasa de beneficio clínico<sup>b</sup></b>	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>	
<b>Tasa de respuesta global<sup>a</sup></b>	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)	0.003
<b>Tasa de beneficio clínico<sup>b</sup></b>	69.4(64.8,74.0)	59.7 (52.5, 66.8)	0.015

*a TRG: Tasa de respuesta global = proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial*

*b TBC: tasa de beneficio clínico = proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial (+ enfermedad estable o respuesta no completa / enfermedad no progresiva ≥24 semanas)*

El estado de salud global / (CdV) fue similar entre el subgrupo de Kisqali® + fulvestrant y el subgrupo de placebo + fulvestrant. La principal medida de calidad de vida pre especificada 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% comparado con el valor inicial, sin mejoría posterior por encima de este umbral observado durante el período de tratamiento o muerte por causa alguna.

La adición de Kisqali® + fulvestrant provocó un retraso en el valor del puntaje de TTD (según escala de salud global EORTC QLQ-C30) comparado con el grupo de placebo + fulvestrant, (valor de la mediana no estimable Vs. 19.4 meses, HR :0.795 [IC 95%: 0.602-1.050]; p-valor 0.051.

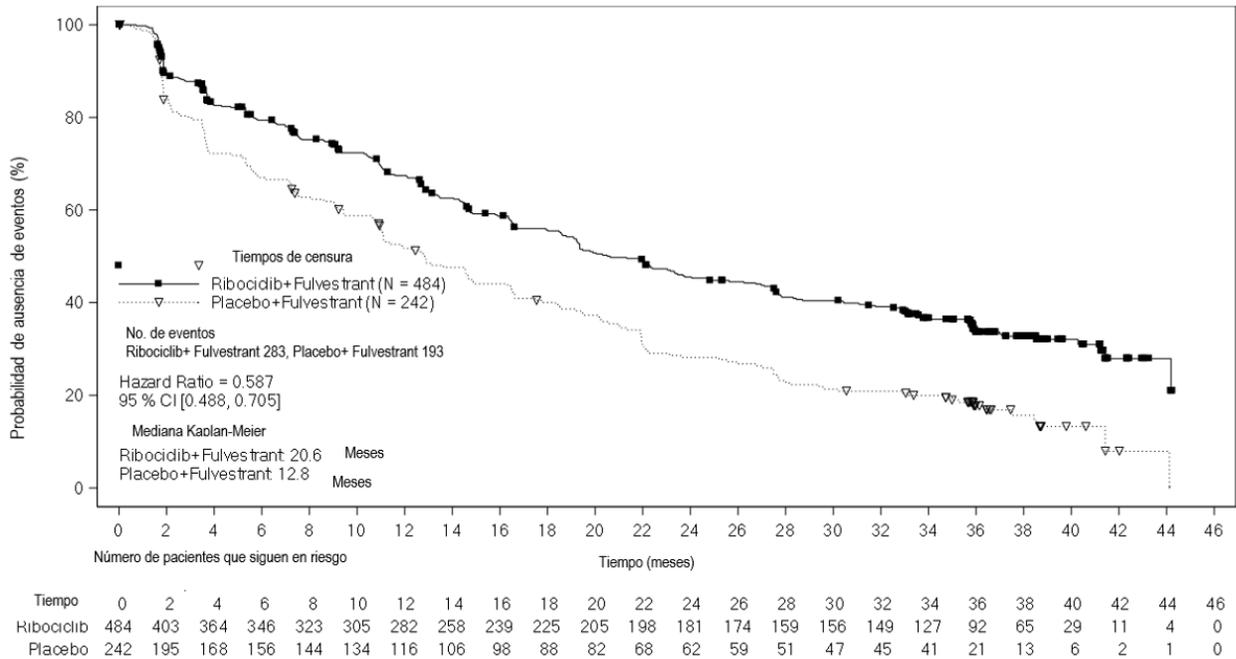
### **Análisis final de la de supervivencia global (SG)**

Dado que la mediana de SLP para pacientes de primera línea no se había alcanzado 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 supervivencia global, los resultados actualizados de la SLP se resumen en la Tabla 9 y Figura 12 se muestra la curva de Kaplan –Meier.

**Tabla 9: Resultados de eficacia primaria (F2301) (SLP) basados en la evaluación radiológica del investigador (límite 03 de junio de 2019)**

	<b>Kisqali® + fulvestrant N=484</b>	<b>Placebo + Fulvestrant N=242</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana de SLP [meses](IC del 95%)	20.6 (18.6-24.0)	12.8 (10.9,16.3)
Hazard ratio (IC del 95%)	0.587 (0.488-0.705)	

**Figura 12. Gráfico de Kaplan- Meier de la SLP basada en la revisión del investigador- Estudio MONALEESA-3 (F2301) (Conjunto de análisis completo) [límite 03 de junio de 2019]**



Los resultados fueron consistentes en los subgrupos de edad, quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa o terapia hormonal, afectación hepática y/o pulmonar y enfermedad de metástasis ósea solamente. El análisis de subgrupos basado en la terapia endocrina previa se presenta en la Tabla 10.

**Tabla 10: Resultados de eficacia primaria (F2301) (SLP) para el subgrupo de terapia endocrina previa (límite 03 de junio de 2019)**

<b>Análisis actualizado del subgrupo (SLP) para la terapia endocrina previa (límite 03 de junio de 2019)</b>		
<b>Ajuste de primera línea</b>	<b>Ribociclib 600 mg N=237</b>	<b>Placebo N=128</b>
Número de eventos – n [%]	112 (47.3)	95 (74.2)
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	33.6 (27.1, 41.3)	19.2 (14.9, 23.6)
Hazard ratio (IC 95%)	0.546 (0.415, 0.718)	
<b>Ajuste de segunda línea o con una recaída temprana.</b>	<b>Ribociclib 600 mg N=237</b>	<b>Placebo N=109</b>
Número de eventos – n [%]	167 (70.5)	95 (87.2)
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	14.6 (12.5, 18.6)	9.1 (5.8, 11.0)
Hazard ratio (IC 95%)	0.571 (0.443, 0.737)	

IC= interval de confianza

Ajuste de primera línea = Diagnóstico reciente de cáncer de mama avanzado de novo o recaída después de 12 meses de la finalización de la terapia endocrina (neo) adyuvante sin tratamiento para la enfermedad avanzada metastásica.

Ajuste de segunda línea o con recaída temprana= Recaída en 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, ó 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 Supervivencia global (SG) pre especificado, el estudio cruzó el límite de detención de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pre especificado, lo que demuestra una mejora estadísticamente significativa en Supervivencia Global.

Los resultados del análisis intermedio de Supervivencia global (SG) con límite 03 junio de 2019 se proporcionan en la Tabla 11 y la Figura 13.

**Tabla 11. Resultados de eficacia de la Supervivencia Global (límite 03 de junio de 2019)**

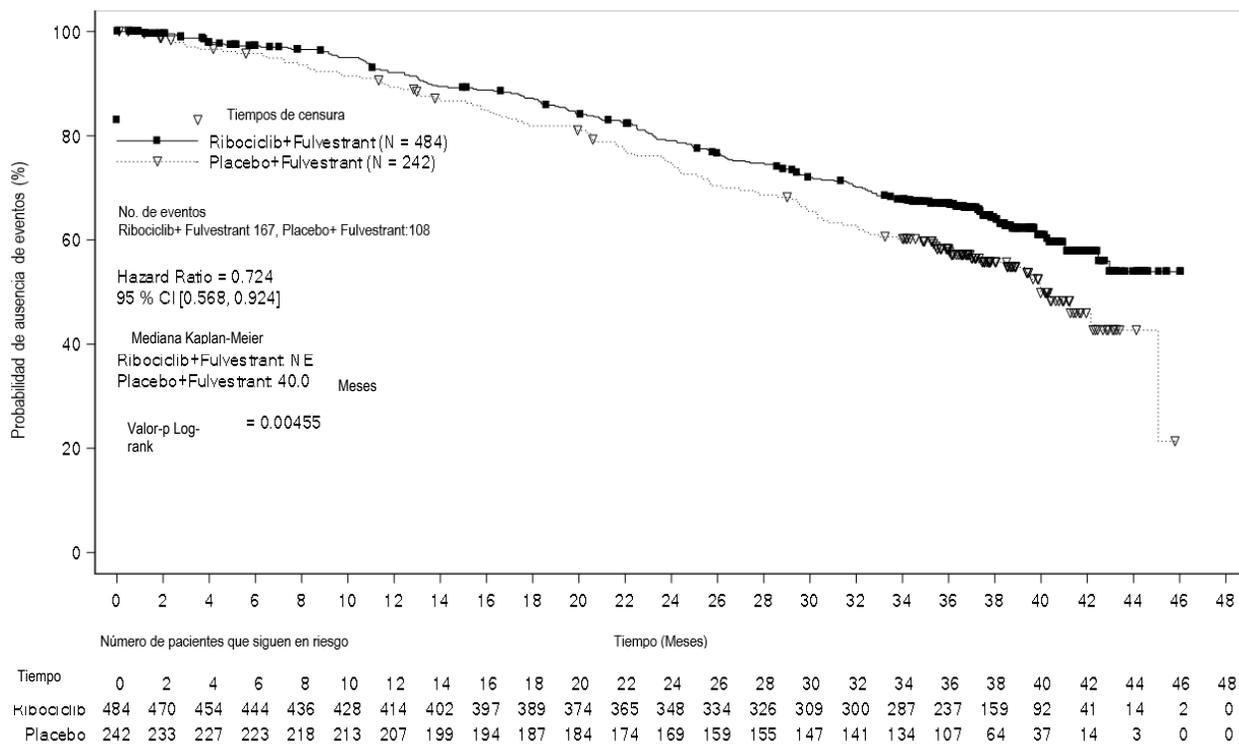
	<b>Kisqali® 600 mg</b>	<b>Placebo</b>
Población completa de estudio	N=484	N=242
Número de eventos – n [%]	167 (34.5)	108 (44.6)
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0.724 (0.568, 0.924)	
p valor	0.00455	

- [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 el gasto alfa de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) función para un nivel de significancia general de 0.025.

- [2] La razón de riesgo se obtiene del modelo Cox PH estratificado por metástasis pulmonares y/o hepáticas, terapia endocrina previa por IRT.

NE = No estimable

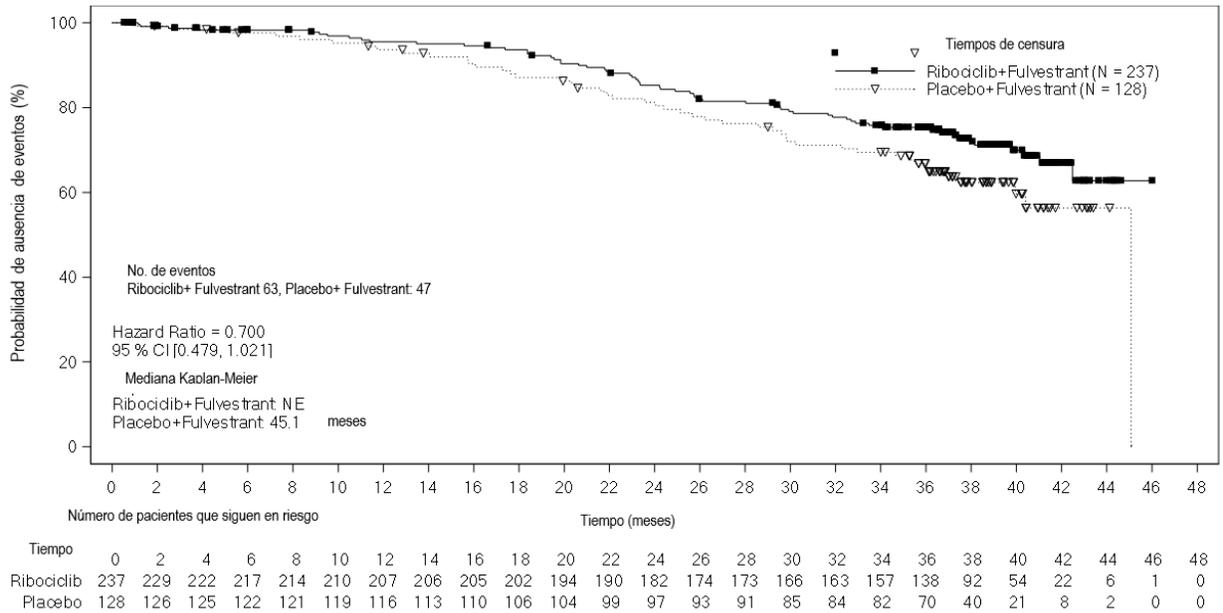
**Figura 13. Gráfico de Kaplan- Meier de la Supervivencia Global - Estudio MONALEESA-3 (F2301) (Conjunto de análisis completo) [límite 03 de junio de 2019]**



La prueba de log-rank y el modelo de Cox se estratifican por metástasis pulmonares y/o hepáticas, quimioterapia previa para enfermedad avanzada y pareja de combinación endocrina por IRT.

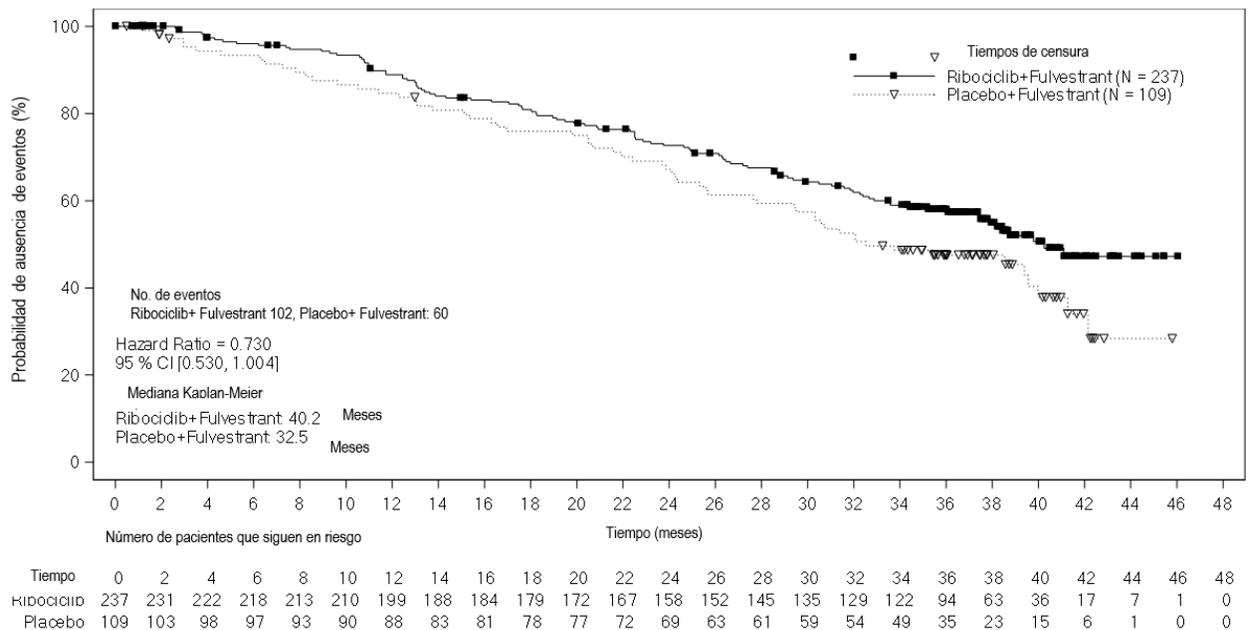
Los resultados de la Supervivencia Global para los subgrupos de análisis, se presentan en la Figura 14, 15 y 16.

**Figura 14. Gráfico de Kaplan- Meier de la Supervivencia Global de pacientes sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica / avanzada- Estudio MONALEESA-3 (F2301) (Conjunto de análisis completo) [límite 03 de junio de 2019]**



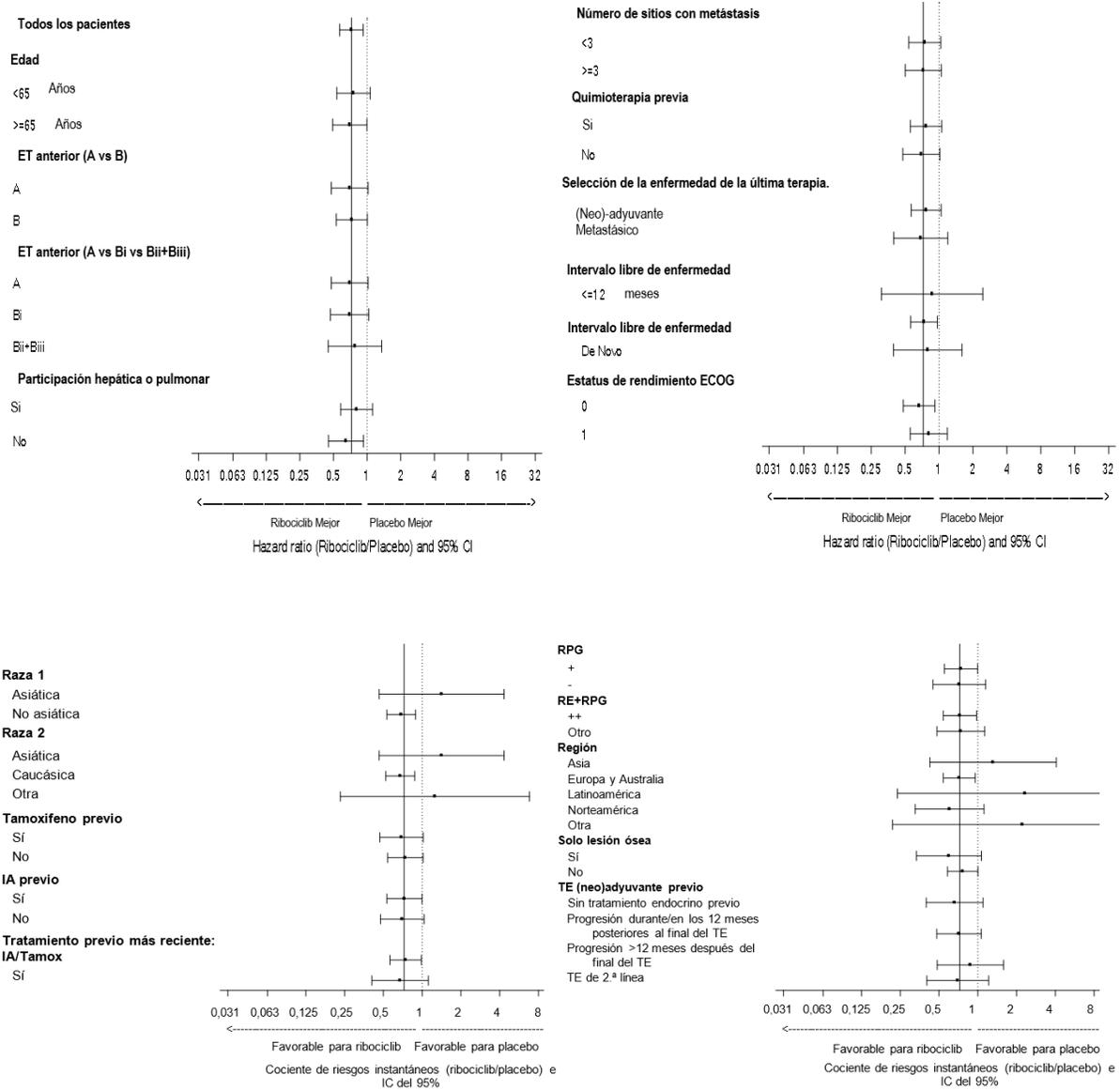
La razón del riesgo se basa en el modelo de Cox no estratificado

**Figura 15. Gráfico de Kaplan- Meier de la Supervivencia Global de pacientes que recibieron hasta 1 línea de tratamiento para la enfermedad metastásica / avanzada- Estudio MONALEESA-3 (F2301) (Conjunto de análisis completo) [límite 03 de junio de 2019]**



La razón del riesgo se basa en el modelo de Cox no estratificado

**Figura 16. Diagramas de bosque de la Supervivencia Global (SG) del análisis de subgrupos - Estudio MONALEESA-3 (F2301) (Conjunto de análisis completo) [límite 03 de junio de 2019]**



La línea punteada no muestra ningún punto de efecto, y la línea en negrita muestra el punto de efecto del tratamiento general.

La razón de riesgo (IC 95%) se basa en el modelo Cox PH estratificado por metástasis pulmonares y / o hepáticas, y la terapia endocrina previa por IRT.

Excepto: para los análisis de subgrupos relacionados con factores de estratificación (metástasis hepáticas / pulmonares y terapia endocrina previa), se utilizan modelos no estratificados.

Los subgrupos se derivan de CRF.

Además, el tiempo de progresión en la terapia de la siguiente línea o la muerte (SLP2) en pacientes en el brazo de Kisqali® fue más largo comparado con los pacientes en el brazo 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 brazo de Kisqali® y 29.4 meses (IC 95%: 24.1, 33.1) en el brazo de placebo.

### **Eficacia clínica en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales (RH)- positivos y HER2 negativo (estudio CLEE011X2107)**

El ensayo CLEE011X2107 es un estudio multicéntrico, fase Ib de la combinación de Kisqali® con letrozol, administrados con o sin alpelisib, en pacientes adultas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales (RH)- positivos y HER2 negativo. La combinación de 600 mg/d de Kisqali® (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® + 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 medible, la TRG fue del 45.8% y la TBC, del 79.2%. (TRG: Tasa de respuesta global y TBC: Tasa de beneficio clínico)

## **VI. CONTRAINDICACIONES**

Kisqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

**No se use durante el embarazo ni la lactancia. No se use en menores de 18 años de edad.**

## **VII. PRECAUCIONES GENERALES**

### **Neutropenia**

En 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 (73.7%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de neutrófilos (según los datos de laboratorio) en el 58.4% de las pacientes que recibieron Kisqali® + alguna combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia en los estudios clínicos de fase III de Grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 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® + alguna combinación. La gravedad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1.4% de las pacientes expuestas a Kisqali® en los ensayos clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado de Reacciones secundarias y adversas).

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 intensidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir /reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali®, según se describe en la Tabla 17. (véase el apartado de Dosis y Vía de administración).

En las 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 sea igual o inferior a 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 que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de Grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos: RAN <1000/mm<sup>3</sup> con un único episodio de fiebre >38.3 °C (o) fiebre sostenida superior a 38 °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 sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

### **Toxicidad hepatobiliar**

En los ensayos clínicos de fase III se observó elevación de transaminasas.

Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la (alanina aminotransferasa) ALT (Kisqali® + alguna combinación: 9.7% Vs. placebo + alguna combinación: 1.5%) y de la (aspartato aminotransferasa) AST (Kisqali® + alguna combinación: 6.7% Vs. placebo + alguna combinación: 2.1%). Se reportaron aumentos de Grado 4 de la ALT (Kisqali® + alguna combinación: 1.9% Vs. placebo + alguna combinación 0.1 %) y AST (Kisqali® + alguna combinación: 1.1% Vs. Placebo + alguna combinación: 0.1%).

En los ensayos clínicos de fase III 83.2% (89/107) 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 (véase el apartado de Reacciones secundarias y adversas). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las 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 85 días en el grupo tratado con Kisqali® + alguna combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤2) fue de 22 días en el grupo tratado con Kisqali® + alguna combinación.

En 6 pacientes, 4 pacientes (en el Estudio A2301) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores a tres veces del límite superior normal (>3 LSN) acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces del límite superior normal (>2 LSN), con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis, cuyos niveles se normalizaron en 154 días y 2 pacientes (en el Estudio F2301), cuyos niveles se normalizaron en 121 y 532 días, después del retiro del tratamiento con Kisqali®. No se informaron tales casos en el estudio E2301.

Deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH) antes de iniciar el tratamiento con Kisqali®, 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 18 (véase el apartado de Dosis y vía de administración). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de Grado ≥3 al inicio.

A continuación, se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en las pacientes con elevaciones para toxicidad hepatobiliar

- Para pacientes con elevaciones en AST y/o ALT desde el inicio (antes del inicio del tratamiento), sin aumento de la bilirrubina total (TB) por encima de 2 veces el 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 >LSN y 3 × LSN).
- En las pacientes con una elevación inicial de Grado <2 (elevación de la AST y / o la ALT comprendida entre <LSN y 3 × LSN), si aparece una elevación de Grado 2 (elevación de la AST y / o la ALT comprendida entre >3 y 5 × LSN), se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que los valores regresen al Grado igual o

inferior al inicial y luego se reanuda en el mismo nivel de dosis. Si vuelve a aparecer una elevación de Grado 2, se reanuda la administración de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

- En las pacientes con Grado 2 al inicio (elevación de la AST y/o la ALT comprendida entre  $>3$  y  $5 \times$  LSN), si se mantiene el Grado 2, no es preciso interrumpir la administración de Kisqali®.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de Grado 3 [elevación de la ALT o la AST comprendida entre  $>5$  y  $20 \times$  LSN (LSN: límite superior normal)] se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que los valores regresen a un grado igual o inferior al inicial, y luego se reanuda en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de Grado 3, se retirará el tratamiento con Kisqali®.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de Grado 4 (elevación de la ALT o la AST  $>20 \times$  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 (aspartato aminotransferasa) y/o la ALT (alanina aminotransferasa) 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  $>2 \times$  LSN acompañado de una elevación de la ALT y/o la AST  $>3 \times$  LSN se retirará el tratamiento con Kisqali®. (LSN: Límite Superior Normal)

### **Prolongación del intervalo QT**

En los estudios clínicos de fase III, el examen de los registros electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) para los pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali® + cualquier combinación reveló que 14 pacientes (1.3%) presentó un intervalo QTcF  $>500$  ms post basal y en 59 pacientes (5.6%) el intervalo QTcF (La fórmula de corrección de Fridericia, la cual toma mide el acortamiento fisiológico del intervalo QT que se produce a medida que aumenta la frecuencia cardíaca) se prolongó  $>60$  ms respecto al basal. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el inicio del estudio E2301 (MONALEESA-7), se observó un incremento en la media del intervalo QTcF de aproximadamente más de 10 mseg más alto en el sub-grupo de tamoxifeno + placebo que en el sub-grupo de NSAI + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto de prolongación del intervalo QTcF atribuible al intervalo QTcF observado en el grupo de Kisqali® + tamoxifeno (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia). En el subgrupo de placebo, se produjo un aumento al inicio de  $> 60$  mseg para los pacientes que recibieron tamoxifeno 6/90 (6.7%), y en los pacientes que no recibieron un NSAI. Se observó un aumento al inicio de  $> 60$  mseg para los pacientes que recibieron Kisqali® + tamoxifeno QTcF en 14/87 (16.1%) y en los pacientes que recibieron ribociclib más un NSAI 18/245 (7.3%).

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali® si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el electrocardiograma (ECG) en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

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

No deben recibir Kisqali® las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc (la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T) o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes con:

- Síndrome del QT largo;
- 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® en combinación con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc y/o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (véanse los apartados de Dosis y vía de administración, Interacciones medicamentosas y de otro género, Farmacocinética y Farmacodinamia). Según los hallazgos en MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali® en combinación con tamoxifeno (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia- Estudios Clínicos).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali® será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali®, según se describe en la Tabla 19 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento (véanse los apartados Dosis y Vía de administración, Reacciones Secundarias y Adversas y Farmacocinética y Farmacodinamia).

Si los electrocardiogramas (ECG) muestran un intervalo QTcF >480 ms:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali®.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali® en el siguiente nivel inferior de dosis.
- Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF ≥481 ms, se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que el intervalo vuelva a ser <481 ms y luego Kisqali® se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Si el electrocardiograma (ECG) con intervalo QTcF >500 ms, se debe repetir el ECG:

- 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 (véanse los apartados Dosis y Vía de Administración, Reacciones Secundarias y Adversas y Farmacocinética y Farmacodinamia).

Si la prolongación del 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®.

(QTcF: fórmula de corrección de Fridericia, la cual toma mide el acortamiento fisiológico del intervalo QT que se produce a medida que aumenta la frecuencia cardíaca).

### **Lecitina de soja**

Kisqali® contiene lecitina de soja, los pacientes que tienen hipersensibilidad al cacahuate o soja no deben tomar Kisqali®.

### **Reacciones cutáneas graves**

Se ha informado necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento con Kisqali®. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de reacciones cutáneas graves (por ejemplo, erupción cutánea generalizada progresiva frecuentemente con ampollas o lesiones de la mucosa), Kisqali® debe suspenderse de forma inmediata y permanente.

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

En los inhibidores de CDK4 /6, incluyendo Kisqali® se ha informado casos de EPI/ neumonitis. En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301)), el grupo tratado con Kisqali® se informó EPI (de cualquier grado 0.3%, incluyendo 0.1% grado 3), en el grupo de placebo no se informaron casos de EPI. Se notificó neumonitis en los grupos tratados con Kisqali® y con placebo (cualquier grado 0.4%, sin grado 3/4 en ninguno de los grupos de tratamiento).

Según la gravedad de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis, puede llegar a ser mortal, los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la interrupción permanente como se describe en la tabla 20 (véase el apartado de Dosis y vía de administración).

Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis que pueden incluir hipoxia, tos y disnea. En pacientes que desarrollan (EPI) / neumonitis de grado 1, no se requiere ajuste de dosis. El tratamiento médico adecuado y la vigilancia deben iniciarse según esté clínicamente indicado. En pacientes que desarrollaron EPI / neumonitis de grado 2, debe interrumpirse el tratamiento con Kisqali® hasta la recuperación a grado  $\leq 1$ , y posteriormente Kisqali® puede reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo. Para EPI / neumonitis de grado 3 o 4, Kisqali® debe suspenderse permanentemente (véase el apartado de Dosis y vía de administración).

## **VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **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 hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios reproductivos en ratas y conejos han demostrado embriotoxicidad inducida por ribociclib, fetotoxicidad y teratogenicidad. Tras la exposición prenatal, se observaron mayores incidencias de pérdida posimplantación y pesos fetales reducidos en ratas, y el ribociclib fue teratogénico en conejos, como lo demuestra el aumento de incidencias de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) a exposiciones inferiores o 1.5 veces la exposición en humanos, respectivamente, a la dosis más alta recomendada de 600 mg / día basada en ABC. No hay datos humanos disponibles que informen el riesgo asociado a los fármacos.

### **Datos**

#### **Datos en animales**

En estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, los animales gestantes recibieron dosis orales de ribociclib de hasta 1,000 mg / kg / día y 60 mg / kg / día, respectivamente, durante el período de organogénesis.

En ratas, 1,000 mg / kg / día fue letal en los animales maternos. Con 300 mg / kg / día, se consideró que una tendencia leve y no adversa al aumento reducido del peso corporal materno y la toxicidad fetal evidenciada por pesos fetales reducidos acompañados de cambios esqueléticos era transitoria y/o estaba relacionada con los pesos fetales inferiores. No hubo efectos sobre la mortalidad embrionario o efectos adversos sobre la morfología fetal a 50 o 300 mg / kg / día. Se consideró que el nivel de efectos adversos no observados (NOAEL) para la toxicidad materna era de 300 mg / kg / día. Se consideró que el nivel sin efecto observado (NOEL) para el desarrollo embrionario era de 50 mg / kg / día.

En conejos con dosis  $\geq 30$  mg / kg / día, hubo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario fetal como lo evidencian las mayores incidencias de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y del crecimiento fetal (menores pesos fetales). Estos hallazgos incluyeron lóbulos pulmonares reducidos / pequeños y vaso adicional en el arco aórtico y hernia diafragmática, lóbulo accesorio ausente o (parcialmente) lóbulos pulmonares fusionados y lóbulo pulmonar accesorio reducido / pequeño (30 y 60 mg / kg), 13 costillas extra / rudimentarias y hueso hioides deformado y número reducido de falanges en el pollex. No hubo evidencia de mortalidad embrionario. Se consideró que el nivel sin efecto observado (NOEL) para la toxicidad materna era de al menos 30 mg / kg / día y el NOEL para el desarrollo embrionario en 10 mg / kg / día.

Con 300 mg / kg / día en ratas y 30 mg / kg / día en conejos, la exposición sistémica materna (ABC) fue de 13,800 ng \* hr / mL y 36,700 ng \* hr / mL, menor o igual a 1.5 veces, la única logrado en pacientes con la dosis más alta recomendada de 600 mg / día.

### **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 al 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 (véase el apartado de Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

#### **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®.

No se use durante el embarazo ni la lactancia.

## **IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Resumen del perfil toxicológico**

El perfil de seguridad general de Kisqali® se basa en el conjunto de datos de 1065 pacientes que recibieron Kisqali® en combinación con terapia endocrina (N = 582 en combinación con un inhibidor de aromataza y N = 483 en combinación con fulvestrant), realizados en los estudios clínicos de fase III doble ciego y controlados con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7- brazo NSAI, MONALEESA-3) en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo con HER+.

En la agrupación de los estudios de fase III la mediana de duración de la exposición al tratamiento con Kisqali® fue de 16.53 meses, y el 61.7% de las pacientes estuvieron expuestas al menos 12 meses.

La proporción de pacientes en las que hubo que reducir la dosis debido a eventos adversos, independientemente de la relación causal, fue del 37.3% entre las tratadas con Kisqali® en los estudios clínicos de fase III, independientemente de la combinación y del 3.4% que recibieron placebo. Se notificaron retiros permanentes del tratamiento debido a

eventos adversos en el 7.0% de las pacientes tratadas con Kisqali® + alguna combinación y en el 2.9% de las que recibieron placebo + alguna combinación. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali® + alguna combinación fueron elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) (2.0%), elevación de la aspartato aminotransferasa AST (1.4%) y vómitos (0.8%).

En el análisis agrupado de tres estudios de fase III, se informaron 21 pacientes (2.0%) de muertes por tratamiento con Kisqali® + cualquier combinación frente a 16 pacientes (2.0%) de pacientes tratados con placebo + cualquier combinación de tratamiento, excluyendo las enfermedades progresivas que causan la muerte, se informaron tres causas de muerte relacionadas con el tratamiento en pacientes tratados con Kisqali® + cualquier tratamiento de combinación. Causas de muerte: síndrome de dificultad respiratoria aguda 1 (0.1%), insuficiencia respiratoria aguda 1 (0.1%) y muerte súbita (en un paciente que presentaba hipokalemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambos notificados 10 días antes del evento) en 1 caso (0.1%).

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en la agrupación de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia  $\geq 20\%$  y más frecuentes entre las que recibieron placebo) fueron infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción cutánea.

Las RA de Grado 3 o 4 más frecuentes del conjunto de datos (notificadas con una frecuencia de  $\geq 2\%$  y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali® que entre las que recibieron placebo) fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, anemia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos.

### Resumen tabulado de las reacciones adversas basadas en el conjunto de datos de 3 estudios clínicos de fase III

Las RA observadas en los ensayos clínicos de fase III (Tabla 12) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 12. Reacciones adversas observadas en el ensayo clínico de fase III**

Reacciones adversas	Kisqali® N = 1065 <i>n</i> (%) Todos los Grados	placebo N = 818 <i>n</i> (%) Todos los Grados	Kisqali® N = 1065 <i>n</i> (%) Grados 3 o 4	placebo N = 818 <i>n</i> (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infecciones <sup>1</sup>	434 (40.8)	245 (30.0)	41 (3.8)	8 (1.0)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Neutropenia	785 (73.7)	41.0 (5.0)	624 (58.6)	11 (1.3)	Muy frecuente
Leucopenia	314 (29.5)	24 (2.9)	165 (15.5)	4 (0.5)	Muy frecuente
Anemia	200 (18.8)	51 (6.2)	30 (2.8)	12 (1.5)	Muy frecuente
Linfopenia	95 (8.9)	18 (2.2)	56 (5.3)	5 (0.6)	frecuente

Trombocitopenia	95 (8.9)	11 (1.3)	8 (0.8)	1 (0.1)	Frecuente
Neutropenia febril	15 (1.4)	2 (0.2)	15 (1.4)	2 (0.2)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>					
Lagrimo aumentado	59 (5.5)	9 (1.1)	0	0	Frecuente
Ojo seco	54 (5.1)	18 (2.2)	0	0	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Falta de apetito	163 (15.3)	101 (12.3)	6 (0.6)	1 (0.1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	45 (4.2)	14 (1.7)	11 (1.0)	0	Frecuente
Hipokalemia	33 (3.1)	21 (2.6)	12 (1.1)	5 (0.6)	Frecuente
Hipofosfatemia	34 (3.2)	11 (1.3)	22 (2.1)	7 (0.9)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea	253 (23.8)	177 (21.6)	5 (0.5)	4 (0.5)	Muy frecuente
Mareos	125 (11.7)	83 (10.1)	1 (1.01)	0	Muy frecuente
Vértigo	46 (4.3)	10 (1.2)	1 (0.1)	0	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>					
Síncope	19 (1.8)	9 (1.1)	12 (1.1)	7 (0.9)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>					
Disnea	132 (12.4)	81 (9.9)	15 (1.4)	7 (0.9)	Muy frecuente
Tos	218 (20.5)	132 (16.1)	0	0	Muy Frecuente
<b>Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Dolor de espalda	211 (19.8)	153 (18.7)	20 (1.9)	7 (0.9)	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Náuseas	475 (44.6)	219 (26.8)	15 (1.4)	4 (0.5)	Muy frecuente
Diarrea	317 (29.8)	176 (21.5)	16 (1.5)	5 (0.6)	Muy frecuente
Vómitos	284 (26.7)	128 (15.6)	21 (2.0)	3 (0.4)	Muy frecuente
Estreñimiento	253 (23.8)	129 (15.8)	8 (0.8)	0	Muy frecuente
Estomatitis	122 (11.5)	53 (6.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	Muy frecuente
Dolor abdominal <sup>2</sup>	182 (17.1)	107 (13.1)	14 (1.3)	4 (0.5)	Muy frecuente
Disgeusia	71 (6.7)	36 (4.4)	1 (0.1)	0	Frecuente
Dispepsia	88 (8.3)	35 (4.3)	1 (0.1)	0	Frecuente

<b>Trastornos hepatobiliares</b>					
Hepatotoxicidad <sup>3</sup>	19 (1.8)	7 (0.9)	15 (1.4)	4 (0.5)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Alopecia	256 (24.0)	97 (11.9)	0	0	Muy frecuente
Erupción <sup>4</sup>	227 (21.3)	70 (8.6)	10 (0.9)	0	Muy frecuente
Prurito	177 (16.6)	48 (5.9)	3 (0.3)	0	Muy frecuente
Eritema	43 (4.0)	8 (1.0)	2 (0.2)	0	Frecuente
Piel seca	88 (8.3)	18 (2.2)	0	0	Frecuente
Vitiligo	16 (1.5)	0	0	0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					
Fatiga	348 (32.7)	249 (30.4)	20 (1.9)	4 (0.5)	Muy frecuente
Edema periférico	147 (13.8)	71 (8.7)	1 (0.1)	0	Muy frecuente
Astenia	145 (13.6)	103 (12.6)	7 (0.7)	3 (0.4)	Muy frecuente
Fiebre	139 (13.1)	52 (6.4)	4 (0.4)	0	Muy frecuente
Boca seca	74 (6.9)	44 (5.4)	1 (0.1)	0	Frecuente
Dolor orofaríngeo	67 (6.3)	33 (4.0)	0	0	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Pruebas de función hepática anormales <sup>5</sup>	184 (17.3)	66 (8.1)	93 (8.7)	16 (2.0)	Muy frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	67 (6.3)	15 (1.8)	4 (0.4)	0	Frecuente
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	69 (6.5)	13 (1.6)	13 (1.2)	2 (0.2)	Frecuente
<sup>1</sup> Infecciones: Infecciones en el tracto urinario, tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%) <sup>2</sup> Dolor abdominal: Dolor abdominal y dolor abdominal superior <sup>3</sup> Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). <sup>4</sup> Erupción: erupción, erupción maculopapular, prurito <sup>5</sup> Pruebas de función hepática anormales: elevación de la ALT (alanina aminotransferasa), elevación de la AST (aspartato aminotransferasa), aumento de la bilirrubina sanguínea.					

### Anomalías analíticas

En la Tabla 13 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos, del conjunto de datos de los 3 estudios de fase III.

**Tabla 13. Anomalías analíticas observadas en el ensayo clínico de fase III**

<b>Anomalías analíticas</b>	<b>Kisqali® N = 1065  n (%)  Todos los Grados</b>	<b>placebo N = 818  n (%)  Todos los Grados</b>	<b>Kisqali® N =1065  n (%)  grados 3 o 4</b>	<b>placebo N =818  n (%)  Grados 3 o 4</b>	<b>Categoría de frecuencia  (todos los grados)</b>
<b>Parámetros hematológicos</b>					
Disminución del recuento de leucocitos	1002 (94.1)	243 (29.7)	336 (31.5)	8 (1.0)	Muy frecuente
Disminución del recuento de neutrófilos	985 (92.5)	207 (25.3)	622 (58.4)	13 (1.6)	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	698 (65.5)	309 (37.8)	36 (3.4)	13 (1.6)	Muy frecuente
Disminución del recuento de linfocitos	649 (60.9)	209 (25.6)	163 (15.3)	30 (3.7)	Muy frecuente
Disminución del recuento de plaquetas	332 (31.2)	73 (8.9)	12 (1.1)	3 (0.4)	Muy frecuente
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
Elevación de la alanina-transaminasa (ALT)	466 (43.8)	291 (35.6)	103 (9.7)	12 (1.5)	Muy frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa (AST)	498 (46.8)	308 (37.7)	71 (6.7)	17 (2.1)	Muy frecuente
Aumento de la creatinina	409 (38.4)	107 (13.1)	7 (0.7)	1 (0.1)	Muy frecuente
Disminución del fósforo	165 (15.5)	66 (8.1)	44 (4.1)	8 (1.0)	Muy frecuente
Disminución del potasio	95 (8.9)	66 (8.3)	17 (1.6)	9 (1.1)	frecuente
Incremento de gamma GT glutamil transferasa	357 (48.8)	220 (45.1)	53 (7.3)	47 (9.6)	Muy Frecuente
Disminución albumina	112 (10.5)	45 (5.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	Muy frecuente
Disminución de glucosa sérica	184 (17.3)	100 (12.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	Muy frecuente
Aumento de la bilirrubina	54 (5.1)	44 (5.4)	9 (0.8)	9 (1.1)	Frecuente

**Datos post-marketing**

La siguiente reacción adversa medicamentos deriva de la experiencia posterior a la comercialización con Kisqali® a través de reportes de casos espontáneos y casos reportados en la literatura. Debido a que esta reacción se informa voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia, por lo tanto, se clasifica como desconocida.

**Tabla 14. Reacciones adversas medicamentosas derivadas de reportes de casos espontáneos y de casos reportados en la literatura.**

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Necrosis epidérmica Tóxica (NET)

### Descripción de reacciones adversas de especial interés

#### Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, la neutropenia fue manejada por monitoreo de laboratorio, interrupción de la administración y / o modificación de la dosis. Fueron poco frecuentes los casos de retiro del tratamiento debido a neutropenia (0.8%) en pacientes que recibieron Kisqali® + cualquier combinación (véanse los apartados Dosis y Vía de Administración y Precauciones Generales).

#### Toxicidad hepatobiliar

En los ensayos clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas hepatobiliares fue mayor en los grupos de Kisqali® + cualquier combinación que en los del placebo + cualquier combinación (23.2% y 16.5%, respectivamente), y se notificaron más reacciones adversas de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali® + cualquier combinación (11.4% y 5.4%, respectivamente). En el 10.4% de las pacientes tratadas con Kisqali® se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas debido a reacciones adversas hepatobiliares, que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) (6.9%) y la AST (6.1%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali® debido a anomalías en las pruebas funcionales hepáticas (PFH) y hepatotoxicidad ocurrió en el 2.3% y el 0.4% de los pacientes, respectivamente (véase el apartado de Precauciones Generales).

#### Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III, el 8.4% de las pacientes que recibieron Kisqali® y el 3.2% de las que recibieron placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma o síncope). En el 2.3% de las pacientes que recibieron Kisqali® hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma o a un síncope.

El análisis centralizado de los registros electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que en el grupo tratado con Kisqali®, 52 pacientes (4.9%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 11 pacientes (1.4%) en los grupos que recibieron de tratamiento placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento fue de 15 días a pesar de la combinación y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente y/ o el ajuste de la dosis (véanse los apartados Dosis y Vía de Administración, Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia). (QTcF: la fórmula de corrección de Fridericia, la cual toma mide el acortamiento fisiológico del intervalo QT que se produce a medida que aumenta la frecuencia cardiaca).

## X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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, aumentó la exposición a ribociclib en una proporción de 3.21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como

claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol (véase el apartado de Precauciones Generales). 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 (véanse los apartados de Dosis y vía de administración, Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

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 200 mg (una vez al día). No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis (véase el apartado de Dosis y vía de administración). 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 de eliminación 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 modificar la dosis (véase el apartado de Dosis y vía de administración) o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad (véanse los apartados de Dosis y vía de administración y Farmacocinética y Farmacodinamia).

Se debe pedir a las pacientes que no consuman, pomelos (toronja) ni jugo de pomelo (toronja), pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al 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 al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como 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 (véanse los apartados de Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

### **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 el ABC del midazolam en una proporción de 5.2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali® se administre con sustratos de la CYP3A de estrecho margen terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un estrecho margen terapéutico tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, dado que ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia).

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 ABC inferior al doble) (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia). [ABC: área bajo la curva concentración-tiempo del plasma]

### **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 (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia).

### Interacciones del fármaco con alimentos

Kisqali® puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado de Dosis y vía 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  $C_{max}$ : 1.00; IC del 90%: 0.898-1.11; CMG del  $ABC_{0-\infty}$ : 1.06; IC del 90%: 1.01-1.12 (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia). [IC: Intervalo de confianza].

### 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 (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia).

### 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 (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol); otros medicamentos que prolongan el intervalo QT deben evitarse, éstos pueden ser (no limitados): cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida y ondansetrón intravenoso, entre otros. No es recomendable la administración de Kisqali® en combinación con tamoxifeno. (véase el apartado de Precauciones Generales).

## XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

### Anomalías analíticas

En la Tabla 15 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos.

**Tabla 15. Anomalías analíticas observadas en el ensayo clínico de fase III**

Anomalías analíticas	Kisqali® N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali® N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia (todos los grados)
<b>Parámetros hematológicos</b>					
Disminución del recuento de leucocitos	1002 (94.1)	243 (29.7)	336 (31.5)	8 (1.0)	Muy frecuente
Disminución del recuento de neutrófilos	985 (92.5)	207 (25.3)	622 (58.4)	13 (1.6)	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	698 (65.5)	309 (37.8)	36 (3.4)	13 (1.6)	Muy frecuente
Disminución del recuento de linfocitos	649 (60.9)	209 (25.6)	163 (15.3)	30 (3.7)	Muy frecuente
Disminución del recuento de plaquetas	332 (31.2)	73 (8.9)	12 (1.1)	3 (0.4)	Muy frecuente

<b>Anomalías analíticas</b>	<b>Kisqali® N = 1065 n (%) Todos los grados</b>	<b>Placebo N = 818 n (%) Todos los grados</b>	<b>Kisqali® N = 1065 n (%) Grados 3 o 4</b>	<b>Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4</b>	<b>Categoría de frecuencia (todos los grados)</b>
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
Elevación de la alanina-transaminasa (ALT)	466 (43.8)	291(35.6)	103 (9.7)	12 (1.5)	Muy frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa (AST)	498 (46.8)	308 (37.7)	71 (6.7)	17 (2.1)	Muy frecuente
Aumento de la creatinina	409 (38.4)	107 (13.1)	7 (0.7)	1 (0.1)	Muy frecuente
Disminución del fósforo	165 (15.5)	66 (8.1)	44 (4.1)	8 (1.0)	Muy frecuente
Disminución del potasio	95 (8.9)	68 (8.3)	17 (1.6)	9 (1.1)	frecuente
Incremento de gamma (GT) glutamil transferasa	357 (48.8)	220 (45.1)	53 (7.3)	47 (9.6)	Muy frecuente
Disminución de albumina	112 (10.5)	45 (5.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	Muy frecuente
Disminución de glucosa sérica	184 (17.3)	100 (12.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	Muy frecuente
Aumento de la bilirrubina	54(5.1)	44 (5.4)	9 (0.8)	9 (1.1)	Frecuente

## **XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

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

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 post implantación 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 ABC (área bajo la curva concentración-tiempo del plasma). No se dispone de datos sobre el riesgo asociado al fármaco en seres humanos.

### **Datos**

#### **Datos en animales**

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

En las ratas, la dosis de 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 embrionaria ni efectos adversos en la morfología fetal. Se consideró que la dosis (máxima) que no produce toxicidad materna era de 300 mg/kg/d y que la dosis (máxima) que no produce efectos en el desarrollo embrionario era de 50 mg/kg/d.

En las conejas, las dosis  $\geq 30$  mg/kg/d produjeron efectos adversos en el desarrollo embrionario, a juzgar por la mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y el menoscabo del 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 embrionaria. Se consideró que la dosis (máxima) que no produce toxicidad materna era de al menos 30 mg/kg/d y que la dosis (máxima) que no afecta el desarrollo embrionario 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 [ABC (área bajo la curva concentración-tiempo del plasma)] 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 tratadas con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d.

### **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 (véanse los apartados de Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

### **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 (la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T) relacionada con la dosis y la concentración de fármaco a la exposición que se espera obtener en pacientes tratadas con la dosis recomendada de 600 mg. Asimismo, cabe la posibilidad de que se induzcan contracciones ventriculares prematuras a exposiciones elevadas (aproximadamente quintuplas de la  $C_{máx}$  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 células epiteliales 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 al 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/día [basada en el área bajo la curva concentración-tiempo del plasma (ABC)].

### **Toxicidad para la función reproductora y fecundidad**

Véase el apartado de Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia.

### **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 han arrojado indicios de que ribociclib sea mutágeno.

**Fototoxicidad**

Ribociclib absorbe luz en la gama de los rayos ultravioletas A y B. Una prueba de fototoxicidad *in vitro* no ha puesto de manifiesto ningún poder fototóxico conexo por parte de ribociclib. El riesgo de que ribociclib cause fotosensibilización en las pacientes se considera muy bajo.

**Carcinogénesis**

Se evaluó la carcinogenicidad de ribociclib en un estudio en ratas de 2 años.

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; así como una mayor incidencia de tumores foliculares en las glándulas tiroideas de las ratas macho con dosis de 50 mg/kg/d. La exposición media en estado estacionario ( $ABC_{0-24h}$ ) en ratas hembra y macho que evidenciaron cambios neoplásicos de 1.2 y 1.4 veces mayor que la alcanzada en pacientes tratados con la dosis recomendada de 600 mg/d, respectivamente. La exposición media en estado estacionario ( $ABC_{0-24h}$ ) en ratas hembra y macho que evidenciaron cambios neoplásicos de 2.2 y 2.5 veces mayor que la alcanzada en 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 ratas macho que recibieron dosis  $\geq 5$  mg/kg/d y 50 mg/kg/d, respectivamente.

Los efectos en el útero o el cuello uterino y en las células intersticiales testiculares (células de Leydig) pueden estar relacionados con la hipoprolactinemia prolongada, secundaria a la disfunción de las células lactotropas hipofisarias por inhibición de la CDK4, que altera el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Los posibles mecanismos para los hallazgos tiroideos en los machos incluyen inducción de enzimas microsómicas hepáticas específicas de los roedores y/o a una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo-tiroides secundaria a una hipoprolactinemia específica persistente.

Cualquier posible aumento del cociente estrógeno/progesterona en los 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 humanos, Kisqali® está indicado en combinación con agentes reductores de estrógenos.

Teniendo en cuenta las importantes diferencias entre los roedores y los humanos con respecto a la síntesis y la función de la prolactina, no se espera que este mecanismo de acción tenga consecuencias en humanos.

**Esterilidad**

En un estudio de fertilidad en ratas hembras, se observó que ribociclib no afectó la función reproductiva, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano en ninguna dosis (hasta 300 mg / kg / día) (probablemente en una exposición inferior o igual a la exposición clínica la dosis más alta recomendada de 600 mg / día basado en ABC).

Pese a que no se han realizado estudios de fecundidad en ratas machos, sin embargo, se han registrado alteraciones atroficas 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 ABC (ABC: área bajo la curva concentración-tiempo del plasma) (véase el apartado de Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). 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.

### XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### Pauta posológica

##### Población destinataria general

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. Kisqali® se puede tomar con o sin alimentos (véase el apartado de Interacciones medicamentosas y de otro género).

Cuando se co-administra Kisqali® la dosis recomendada es de 2.5 mg de letrozol que se tomará una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción de letrozol. Para la dosificación y la administración con otros inhibidores de la aromatasa, consulte la información de prescripción completa aplicable.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali® y de letrozol ó inhibidor de aromatasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se co-administra Kisqali®, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información de prescripción completa de fulvestrant.

El tratamiento de mujeres pre o peri-menopáusicas con Kisqali® debe incluir la coadministración de un agonista de LHRH de acuerdo con las referencias de práctica clínica local.

#### Modificaciones de la dosis

En caso de producirse reacciones adversas graves o intolerables es posible que haya que interrumpir / reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali®. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 16 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

**Tabla 16. Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas**

	Kisqali®	
	Dosis	Número de Comprimidos
Dosis inicial	600 mg/día	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/día	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/día*	1 comprimido de 200 mg

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

En las Tablas 17, 18, 19, 20 y 21 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 (véanse los apartados Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

**Tabla 17. Modificaciones posológicas y tratamiento para Neutropenia**

Neutropenia	Grado 1 o 2 [RAN 1000/mm <sup>3</sup> – <LIN (LIN: Límite inferior normal)]	Grado 3 (RAN 500 - <1000/mm <sup>3</sup> )	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm <sup>3</sup> )
	No es necesario adaptar la dosis.	<p>Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el Grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali® en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una neutropenia de Grado 3, interrumpa la administración de Kisqali® hasta que descienda, a un Grado ≤2 luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que la neutropenia sea de Grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el Grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali® debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali® deben realizarse hemogramas completos 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.</p>				

*\*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38.3 °C (o) una tempera sostenida superior a 38 °C 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.*

*RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos*

**Tabla 18. Reacciones adversas hepato biliares: modificaciones posológicas y tratamiento**

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × LSN (LSN: Límite superior normal)	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 a la 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 de igual o inferior a la 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 >3 × LSN y la bilirrubina total >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali®. <i>ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa)</i>			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali® deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (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 iniciado el tratamiento. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03. LSN: Límite Superior Normal				

**Tabla 19. Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento**

<b>ECG con QTcF &gt;480 ms</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpa la administración de Kisqali®.</li> <li>2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (intervalo QTcF) es &lt;481 ms, reanude la administración de Kisqali® en el siguiente nivel de dosis inferior.</li> <li>3. Si reaparece un intervalo QTcF <math>\geq</math>481 ms, interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el intervalo QTcF sea &lt;481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</li> </ol>
<b>ECG con QTcF &gt;500 ms</b>	<p>Si el intervalo QTcF &gt; 500 ms: Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el intervalo QTcF sea &lt;481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es &gt;500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al intervalo inicial y también se observa taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali®.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica (ECG).</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali®, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de prolongación del intervalo QTcF</p> <p>(QTcF: la fórmula de corrección de Fridericia, la cual toma mide el acortamiento fisiológico del intervalo QT que se produce a medida que aumenta la frecuencia cardiaca)</p> <p>F durante el tratamiento, se recomienda realizar electrocardiogramas (ECG) con mayor frecuencia.</p>	

**Tabla 20. Modificación posológica y tratamiento para la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis**

EPI/ Neumonitis	Grado 1 (asintomático)	Grado 2 (sintomático)	Grado 3 o 4 (grave)
	No se requiere adaptar la dosis. Inicie la terapia médica adecuada y realice vigilancia según este clínicamente indicado.	Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el grado sea igual o inferior al grado 1, posteriormente reanude el tratamiento de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali®.

Clasificación según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

\* Se debe realizar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio al considerar reanudar el tratamiento con Kisqali®

EPI: Enfermedad pulmonar intersticial.

**Tabla 21. Otras reacciones adversas\*: modificaciones posológicas y tratamiento**

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico.	<p>Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	Retire el tratamiento con Kisqali®.

*\*Se excluyen neutropenia, toxicidad hepatobiliar, prolongación del intervalo QT y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.*

Consulte la información de prescripción completa para el inhibidor de aromatasa o Fulvestrant o agonista LHRH administrado conjuntamente para obtener pautas de modificación de dosis en caso de toxicidad y 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 baja capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali® a 200 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 de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor (véase los apartados de Precauciones Generales, Interacciones medicamentosas y de otro género Farmacodinamia y Farmacocinética).

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Basado en el análisis farmacocinético de la población y los datos de los estudios clínicos de pacientes con cáncer, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia). (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia).

Basado en el estudio de insuficiencia renal en sujetos sanos y sujetos que no presentan cáncer, pero con insuficiencia renal grave, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. Kisqali® no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama y con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia 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 las pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de la clasificación de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y grave (grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali® en pacientes con cáncer de mama y insuficiencia hepática moderada o grave (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia).

Revise la información de prescripción completa para el inhibidor de aromatasa, fulvestrant o el agonista LHRH para las modificaciones de dosis relacionadas con la 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 geriátricas (mayores de 65 años)**

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado de Farmacocinética y Farmacodinamia).

**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 la 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.

**XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Existe una experiencia limitada en 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.

**XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

Caja con 63, 42 ó 21 comprimidos de 200 mg.

**XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 25° C.  
Consérvese la caja bien cerrada.

**XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

El tratamiento con Kisqali® debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo ni la lactancia.

No se use en menores de 18 años de edad.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Propiedad de:

**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México

**XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA**

Reg. No. 343M2017 SSA IV

®Marca Registrada

CDS: 11-Ene-2021

NPI: Mar-2021

TN: 2020-PSB/GLC-1158-s