

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**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. 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.**VI. 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 ≥ 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 $< 1000/\text{mm}^3$ 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 $3 \times LSN$).
- En las pacientes con una elevación inicial de Grado <2 (elevación de la AST y / o la ALT comprendida entre $<LSN$ y $3 \times LSN$), si aparece una elevación de Grado 2 (elevación de la AST y / o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times LSN$), se interrumpirá la administración de Kisqali® hasta que los valores regresen al Grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si vuelve a aparecer una elevación de Grado 2, se reanudará la administración de Kisqali® en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- En 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 reanudará 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 cardiaca) 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 \geq 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 ≤ 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).

VII. 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 embrionaria 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 embriofetal era de 50 mg / kg / día.

En conejos con dosis ≥ 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 embriofetal. 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 embriofetal 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 lograda 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.

VIII. 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 aromatasas 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 1) 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 1. Reacciones adversas observadas en el ensayo clínico de fase III

Reacciones adversas	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
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	434 (40.8)	245 (30.0)	41 (3.8)	8 (1.0)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
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
Trastornos oculares					
Lagrimeo aumentado	59 (5.5)	9 (1.1)	0	0	Frecuente
Ojo seco	54 (5.1)	18 (2.2)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
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
Trastornos del sistema nervioso					
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
Trastornos cardíacos					
Síncope	19 (1.8)	9 (1.1)	12 (1.1)	7 (0.9)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
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

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	211 (19.8)	153 (18.7)	20 (1.9)	7 (0.9)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
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 ²	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
Trastornos hepato biliares					
Hepatotoxicidad ³	19 (1.8)	7 (0.9)	15 (1.4)	4 (0.5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	256 (24.0)	97 (11.9)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
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
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	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
¹ Infecciones: Infecciones en el tracto urinario, tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%) ² Dolor abdominal: Dolor abdominal y dolor abdominal superior ³ Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso). ⁴ Erupción: erupción, erupción maculopapular, prurito ⁵ 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 2 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 2. 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)
Parámetros hematológicos					
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
Parámetros bioquímicos					
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

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)
Incremento de gamma GT glutamyl 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 3. Reacciones adversas medicamentosas derivadas de reportes de casos espontáneos y de casos reportados en la literatura.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
	Necrolisis 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 cardíaca).

IX. 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 inhibitor 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).

X. 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 teratogéno 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 embriofetal en ratas y conejas, se administraron a hembras preñadas dosis orales de ribociclib de hasta 1000 mg/kg/d y 60 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis.

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

En las conejas, las dosis ≥ 30 mg/kg/d produjeron efectos adversos en el desarrollo embriofetal, a juzgar por la mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y 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 embriofetal. 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 embriofetal era de 10 mg/kg/d.

Con la dosis de 300 mg/kg/d en las ratas y de 30 mg/kg/d en las conejas se obtiene una exposición sistémica materna [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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 ≥ 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 ≥ 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 inhibidora 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.

XI. 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 4. 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

Kisqali®

	Dosis	Número de Comprimidos
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 5, 6, 7, 8 y 9 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 5. Modificaciones posológicas y tratamiento para Neutropenia

Neutropenia	Grado 1 o 2 [RAN 1000/mm ³ – <LIN (LIN: Límite inferior normal)]	Grado 3 (RAN 500 - <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm ³)
	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 6. Reacciones adversas hepatobiliares: 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 7. Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento

ECG con QTcF >480 ms	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpa la administración de Kisqali®. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (intervalo QTcF) es <481 ms, reanude la administración de Kisqali® en el siguiente nivel de dosis inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF \geq481 ms, interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	<p>Si el intervalo QTcF > 500 ms: Interrumpa la administración de Kisqali® hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es >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 8. 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 9. 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.

XII. 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.

XIII. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

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

XIV. 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

XV. 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

XVI. 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