

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

KISQALI**DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN****Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos de 200 mg.

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

Sustancia activa

Cada comprimido recubierto contiene succinato de ribociclib, en cantidad equivalente a 200 mg de ribociclib.

Excipientes

Celulosa microcristalina, Hiprolosa de baja sustitución, crospovidona (tipo A), estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, Talco, Lecitina de soya, Goma xantana, Óxido de hierro negro, Óxido de hierro rojo, c.s.

INDICACIONES

Kisqali (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), en combinación con letrozol, está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas aquejadas de cáncer de mama avanzado o metastásico, positivo a receptores hormonales (RH) y negativo a receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), como terapia endocrina inicial.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

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 INTERACCIONES). El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable

Kisqali debe administrarse con 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

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

Modificaciones de la dosis

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 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 2, 3, 4 y 5 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

Tabla 2

Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento

Neutropenia	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm ³ – <LIN)	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 de grado, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</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>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>				
<p><i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C (o) superior a 38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente.</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p>				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

Tabla 3

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 x LSN	Grado 1 (>LSN a 3 x LSN)	Grado 2 (>3 a 5 x LSN)	Grado 3 (>5 a 20 x LSN)	Grado 4 (>20 x LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado < 2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea de igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas >3 x LSN y la bilirrubina total >2 x LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			
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.				
<i>*Inicio = antes de iniciado el tratamiento.</i>				
<i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i>				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg****Tabla 4 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 (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. 3. Si reaparece un intervalo QTcF \geq481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el 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 en al menos 2 registros electrocardiográficos distintos: 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 durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.</p>	

Tabla 5 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 las reacciones adversas hematológicas y hepatobiliares y la prolongación del intervalo QT.

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

Consulte la información letrozol para las instrucciones sobre modificación de dosis y otra información de seguridad relevante, en caso de toxicidad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibir CYP3A4. Si los pacientes tienen que recibir un inhibidor potente de CYP3A4 de forma concomitante con ribociclib, se debe reducir la dosis de Kisqali a 400 mg una vez al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

En los pacientes en los que se ha reducido la dosis a 400 mg de ribociclib diarios y para los que no se puede evitar la administración conjunta de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir de nuevo la dosis a 200 mg.

En los pacientes en los que se ha reducido la dosis a 200 mg de ribociclib diarios y para los que no se puede evitar la administración conjunta de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe interrumpir el tratamiento con Kisqali.

Debido a la variabilidad interpaciente, los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos para todos los pacientes, por lo tanto se recomienda un control estrecho de los signos de toxicidad. Si se suspende el inhibidor potente, la dosis de Kisqali se debe cambiar a la dosis utilizada antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A4 después de, como mínimo, 5 vidas medias del inhibidor potente de CYP3A4. (Véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se procederá con precaución en las pacientes con disfunción renal severa, ya que no se tiene experiencia con el uso de Kisqali en esta población (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (grado A de la clasificación de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y severa (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 disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kisqali en niños y adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Enfermedad visceral crítica**

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de ribociclib en pacientes con enfermedad visceral crítica.

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (74,3%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los datos de laboratorio) en el 59,6% de las pacientes que recibieron Kisqali + letrozol en el estudio clínico de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia 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 15 días en el grupo que recibió Kisqali + letrozol. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,5% de las pacientes expuestas a Kisqali en el ensayo clínico de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado REACCIONES 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 severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

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— entre 500 y <1000/mm³ con un único episodio de fiebre >38,3 °C (o) fiebre superior a 38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente) y 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 el ensayo clínico de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (Kisqali + letrozol: 10,2%; placebo + letrozol: 1,2%) y de la AST (Kisqali + letrozol: 6,9%; placebo + letrozol: 1,5%).

En el ensayo clínico de fase III y el estudio de fase Ib con la biterapia de Kisqali + letrozol, el 83,8% (31/37) 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 REACCIONES 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 57 días en el grupo tratado con Kisqali + letrozol. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤2) fue de 24 días en el grupo tratado con Kisqali + letrozol.

En 4 pacientes (1,2%) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del límite superior de la normalidad acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces el límite superior de la normalidad, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis, y en todas ellas las cifras se normalizaron en un máximo de 154 días desde la retirada del tratamiento con Kisqali.

Deben realizarse 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 3 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado ≥3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT

En el ensayo clínico de fase III, el examen de los registros electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que una paciente (0,3%) presentó un intervalo QTcF posterior al inicio >500 ms y en nueve pacientes (2,7%) el intervalo QTcF se prolongó >60 ms respecto al inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

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 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 el potasio, el calcio, el fósforo y el 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 de empezar a administrar Kisqali.

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

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

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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 4-4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR y DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Sustratos de CYP3A4

Ribociclib es un inhibidor potente de CYP3A4 a la dosis de 600 mg y un inhibidor moderado de CYP3A4 a la dosis de 400 mg. Por lo tanto, ribociclib puede interactuar con medicamentos que se metabolizan mediante CYP3A4, lo que puede suponer un aumento en las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (ver sección 4.5). Se recomienda precaución en caso de uso concomitante con sustratos de CYP3A4 sensibles con un estrecho margen terapéutico y se debe consultar la información de los otros productos para las recomendaciones sobre la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Lecitina de soja

Kisqali contiene lecitina de soja. Los pacientes que tienen hipersensibilidad a maní o soja no deben tomar Kisqali

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Kisqali se basa en los datos de 898 pacientes, de las cuales 568 recibieron Kisqali en la dosis recomendada de 600 mg y según la pauta posológica propuesta (días 1 a 21 de un ciclo de 28 días); en esta cifra se incluyen 381 pacientes que además de Kisqali recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de letrozol.

Los datos de seguridad que figuran a continuación proceden de un ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 668 mujeres posmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali + letrozol o de placebo + letrozol.

La duración mediana de la exposición a Kisqali + letrozol fue de 13 meses, y el 58,1% 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, con independencia de la relación causal, fue del 44,6% entre las tratadas con Kisqali + letrozol y del 3,0% entre las que recibieron placebo + letrozol. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,5% de las pacientes tratadas con Kisqali + letrozol y el 2,1% de las que recibieron placebo + letrozol. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali + letrozol fueron elevación de la ALT (2,7%), elevación de la AST (2,4%) y vómitos (1,5%).

Fallecieron durante el tratamiento, con independencia de la relación causal, tres (0,9%) de las pacientes tratadas con Kisqali + letrozol y una (0,3%) de las pacientes que recibieron placebo + letrozol. En el grupo tratado con Kisqali + letrozol, cada fallecimiento se debió a una causa distinta, a saber: indicación del estudio, muerte (causa desconocida) y muerte súbita (en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2). En el grupo que recibió placebo + letrozol se produjo una muerte debida a la indicación del estudio.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + letrozol que entre las que recibieron placebo + letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + letrozol que entre las que recibieron placebo + letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg****Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en el ensayo clínico de fase III**

Las RA observadas en el ensayo clínico de fase III (Tabla 6) 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 6 Reacciones adversas observadas en el ensayo clínico de fase III

Reacciones adversas	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Todos los grados	placebo + letrozol N = 330 n (%) Todos los grados	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Grados 3 o 4	placebo + letrozol N = 330 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infección de las vías urinarias	44 (13,2)	28 (8,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	248 (74,3)	17 (5,2)	198 (59,3)	3 (0,9)	Muy frecuente
Leucopenia	110 (32,9)	13 (3,9)	70 (21,0)	2 (0,6)	Muy frecuente
Anemia	63 (18,9)	15 (4,5)	4 (1,2)	4 (1,2)	Muy frecuente
Linfopenia	35 (10,5)	7 (2,1)	23 (6,9)	3 (0,9)	Muy frecuente
Trombocitopenia	30 (9,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0	Frecuente
Neutropenia febril	5 (1,5)	0	4 (1,2)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Lagrimo aumentado	23 (6,9)	6 (1,8)	0	0	Frecuente
Ojo seco	19 (5,7)	7 (2,1)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Falta de apetito	62 (18,6)	50 (15,2)	5 (1,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipocalcemia	18 (5,4)	6 (1,8)	5 (1,5)	0	Frecuente
Hipopotasemia	15 (4,5)	10 (3,0)	4 (1,2)	3 (0,9)	Frecuente
Hipofosfatemia	14 (4,2)	3 (0,9)	12 (3,6)	2 (0,6)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	74 (22,2)	63 (19,1)	1 (0,3)	1 (0,3)	Muy frecuente
Insomnio	39 (11,7)	31 (9,4)	1 (0,3)	0	Muy frecuente
Trastornos cardíacos					
Síncope	9 (2,7)	3 (0,9)	6 (1,8)	2 (0,6)	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Reacciones adversas	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Todos los grados	placebo + letrozol N = 330 n (%) Todos los grados	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Grados 3 o 4	placebo + letrozol N = 330 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Disnea	39 (11,7)	29 (8,8)	4 (1,2)	2 (0,6)	Muy frecuente
Epistaxis	15 (4,5)	6 (1,8)	0	0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	66 (19,8)	58 (17,6)	7 (2,1)	1 (0,3)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	172 (51,5)	94 (28,5)	8 (2,4)	2 (0,6)	Muy frecuente
Diarrea	117 (35,0)	73 (22,1)	4 (1,2)	3 (0,9)	Muy frecuente
Vómitos	98 (29,3)	51 (15,5)	12 (3,6)	3 (0,9)	Muy frecuente
Estreñimiento	83 (24,9)	63 (19,1)	4 (1,2)	0	Muy frecuente
Estomatitis	41 (12,3)	22 (6,7)	1 (0,3)	0	Muy frecuente
Dolor abdominal	35 (10,5)	25 (7,6)	4 (1,2)	0	Muy frecuente
Disgeusia	31 (9,3)	19 (5,8)	1 (0,3)	0	Frecuente
Dispepsia	22 (6,6)	14 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos hepato biliares					
Hepatotoxicidad ¹	5 (1,5)	1 (0,3)	5 (1,5)	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	111 (33,2)	51 (15,5)	0	0	Muy frecuente
Erupción ²	67 (20,1)	27 (8,2)	3 (0,9)	0	Muy frecuente
Prurito	49 (14,7)	20 (6,1)	2 (0,6)	0	Muy frecuente
Eritema	17 (5,1)	4 (1,2)	0	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga	122 (36,5)	99 (30,0)	8 (2,4)	3 (0,9)	Muy frecuente
Edema periférico	51 (15,3)	34 (10,3)	0	0	Muy frecuente
Astenia	43 (12,9)	38 (11,5)	3 (0,9)	2 (0,6)	Muy frecuente
Fiebre	42 (12,6)	18 (5,5)	1 (0,3)	0	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ³	60 (18,0)	18 (5,5)	32 (9,6)	8 (2,4)	Muy frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	23 (6,9)	3 (0,9)	2 (0,6)	0	Frecuente
Pérdida de peso	20 (6,0)	11 (3,3)	1 (0,3)	0	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Reacciones adversas	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Todos los grados	placebo + letrozol N = 330 n (%) Todos los grados	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Grados 3 o 4	placebo + letrozol N = 330 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	15 (4,5)	4 (1,2)	1 (0,3)	0	Frecuente
<p>¹Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática «1 caso no mortal», hepatitis autoinmunitaria (un solo caso).</p> <p>²Erupción: erupción, erupción maculopapular</p> <p>³Pruebas de función hepática anormales: elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la bilirrubina sanguínea.</p>					

Anomalías analíticas

En la Tabla 7 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Tabla 7 Anomalías analíticas observadas en el ensayo clínico de fase III

Anomalías analíticas	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Todos los grados	placebo + letrozol N = 330 n (%) Todos los grados	Kisqali + letrozol N = 334 n (%) Grados 3 o 4	placebo + letrozol N = 330 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Parámetros hematológicos					
Disminución del recuento de leucocitos	311 (93,1)	97 (29,4)	115 (34,4)	5 (1,5)	Muy frecuente
Disminución del recuento de neutrófilos	311 (93,1)	79 (23,9)	199 (59,6)	4 (1,2)	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	189 (56,6)	87 (26,4)	6 (1,8)	4 (1,2)	Muy frecuente
Disminución del recuento de linfocitos	169 (50,6)	74 (22,4)	45 (13,5)	13 (3,9)	Muy frecuente
Disminución del recuento de plaquetas	97 (29,0)	21 (6,4)	3 (0,9)	1 (0,3)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Elevación de la alanina-transaminasa	155 (46,4)	119 (36,1)	34 (10,2)	4 (1,2)	Muy frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa	147 (44,0)	106 (32,1)	23 (6,9)	5 (1,5)	Muy frecuente
Aumento de la creatinina	65 (19,5)	18 (5,5)	2 (0,6)	0	Muy frecuente
Disminución del fósforo	44 (13,2)	14 (4,2)	17 (5,1)	2 (0,6)	Muy frecuente
Disminución del potasio	38 (11,4)	24 (7,3)	4 (1,2)	4 (1,2)	Muy frecuente
Aumento de la bilirrubina	17 (5,1)	9 (2,7)	4 (1,2)	1 (0,3)	Frecuente

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio del ensayo clínico de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Fueron poco frecuentes los casos de retirada del tratamiento debido a neutropenia (0,9%) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Toxicidad hepatobiliar

En el ensayo clínico de fase III, la proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + letrozol que en el del placebo + letrozol (24,0% y 13,6%, respectivamente), y se notificaron más reacciones adversas de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + letrozol (11,4% y 3,6%, respectivamente). En el 8,4% de las pacientes tratadas con Kisqali + letrozol se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a reacciones adversas hepatobiliares, que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (5,7%) y la AST (4,5%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali + letrozol debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 3,0% y el 0,6%, respectivamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prolongación del intervalo QT

En el ensayo clínico de fase III, el 7,5% de las pacientes que recibieron Kisqali + letrozol y el 2,4% de las que recibieron placebo + letrozol presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del QT en el electrocardiograma o síncope). En el 0,9% de las pacientes que recibieron Kisqali + letrozol hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del 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 + letrozol, 11 pacientes (3,3%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 1 paciente (0,3%) en el grupo que recibió placebo + letrozol. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, reducir la dosis o ambas cosas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

INTERACCIONES

El 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 del ribociclib.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib

La coadministración de ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

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 POSOLOGÍA Y 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 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 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN) o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se debe pedir a las pacientes que no consuman granadas, jugo de granada, 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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 AUC del midazolam en una proporción de 5,2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de bajo índice terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un índice terapéutico bajo tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús y tacrolimús, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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 inhibitorio por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

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 y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Interacciones del fármaco con alimentos

Kisqali puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado POSOLOGÍA Y 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 del ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la $C_{máx}$: 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del $AUC_{0-\infty}$: 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Medicamentos que elevan el pH gástrico

El 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 del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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, etcétera), cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacin, bepridil, pimozida y ondansetrón intravenoso, entre otros (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

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

Se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Kisqali.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

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

Datos**Datos en animales**

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

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

En las conejas, las dosis ≥ 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 (AUC) de 13 800 ng·h/ml y 36 700 ng·h/ml, respectivamente, que es menor o 1,5 veces mayor que la exposición de las pacientes tratadas con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Lactancia**Resumen de los riesgos**

Se desconoce si el ribociclib está presente en leche materna humana. No existen datos acerca de los efectos del ribociclib sobre el lactante o la producción de leche. El ribociclib y sus metabolitos pasan fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves a Kisqali en los lactantes, se debe 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 DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Prueba del embarazo

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

Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear de que los estudios en animales han revelado que el 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 <1%) durante el tratamiento con Kisqali y hasta 21 días después de haber retirado el tratamiento con Kisqali.

Esterilidad

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

SOBREDOSIS

No se conocen casos de sobredosis con Kisqali. En todos los casos de sobredosis se han de tomar medidas sintomáticas y de apoyo generales cuando sea necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El 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, el ribociclib reduce la fosforilación de la pRb y conduce a la detención del ciclo celular en la fase G1 y a una menor proliferación celular en líneas celulares de cáncer de mama. *In vivo*, la monoterapia con ribociclib produjo regresiones tumorales que se correlacionaban con la inhibición de la fosforilación de la pRb en dosis que eran bien toleradas.

Estudios *in vivo* en los que se usaron modelos de xenoinjerto de tumor mamario con positividad de receptores estrogénicos derivado de pacientes, 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 biterapia.

Farmacodinamia

En ensayos bioquímicos, el 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 μ M (4,3 ng/ml) y 0,039 μ M (16,9 ng/ml), respectivamente.

En ensayos en células, el ribociclib inhibe la fosforilación de la pRb dependiente de la CDK4/6 con una CI_{50} promedio de 0,06 μ M (26 ng/ml). El 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 μ M (47,8 ng/ml). El ribociclib también inhibe la proliferación celular, medida a través de la captación de bromodesoxiuridina (BrdU), con una CI_{50} de 0,8 μ M (34,8 ng/ml). Los valores similares de CI_{50} obtenidos en los ensayos de modulación de la diana, de progresión del ciclo celular y de proliferación celular confirman que el bloqueo de la fosforilación de la pRb por parte del 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 el ribociclib es más eficaz en líneas celulares con positividad de receptores estrogénicos (RE+) que en líneas celulares con negatividad de dichos receptores (RE-).

Electrofisiología cardíaca

Se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) en serie por triplicado después de administraciones únicas y en el estado estacionario para evaluar el efecto del ribociclib sobre el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado. Se realizó un análisis farmacocinético-farmacodinámico en 267 pacientes que recibieron dosis de 50 a 1200 mg de ribociclib, de las cuales 193 recibieron 600 mg de ribociclib. El análisis reveló que el ribociclib prolonga, de forma dependiente de la concentración, el QTc. La variación media estimada del QTcF con respecto al inicio fue de 22,87 ms (IC del 90%: 21,6; 24,1) a la $C_{m\acute{a}x}$ media que se observa en el estado estacionario (2237 ng/ml) con la dosis recomendada de 600 mg (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Farmacocinética

La farmacocinética del 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, el ribociclib alcanza su concentración máxima ($C_{m\acute{a}x.}$) en 1 a 4 horas ($T_{m\acute{a}x.}$). La exposición al ribociclib ($C_{m\acute{a}x.}$ y AUC) 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 estacionario por lo general se alcanza al cabo de 8 días y el ribociclib se acumula con una media geométrica del índice de acumulación 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 en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (CMG de la $C_{m\acute{a}x.}$: 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del $AUC_{0-\infty}$: 1,06; IC del 90%: 1,01; 1,12) (véase el apartado INTERACCIONES).

Distribución

La unión del ribociclib a proteínas del plasma humano *in vitro* es de alrededor del 70% e independiente de la concentración (en la gama de 10-10 000 ng/ml). El ribociclib se distribuye equitativamente entre los eritrocitos y el plasma, con una proporción sangre/plasma media *in vivo* de 1,04. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario (V_{ss}/F) es de 1090 l, según el análisis farmacocinético poblacional.

Biotransformación y metabolismo

Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el ribociclib se metaboliza de forma extensa en el hígado, principalmente a través de la isoforma CYP3A4 en el ser humano. Tras la administración oral de una sola dosis de 600 mg de [^{14}C]ribociclib a seres humanos, las vías metabólicas principales del 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 del ribociclib se forman por N-acetilación, sulfatación, conjugación con cisteína, glucosilación y glucuronidación. El 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) del ribociclib se atribuye fundamentalmente al fármaco original; la contribución de los metabolitos circulantes es desdeñable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

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

Eliminación

La media geométrica de la vida media efectiva en el plasma (según el índice de acumulación) es de 32,0 horas (CV del 63%) y la media geométrica de la depuración oral aparente (CL/F), de 25,5 l/h (CV del 66%) en el estado estacionario con la dosis de 600 mg (una vez al día) en pacientes con cáncer avanzado. La media geométrica de la vida media terminal ($T_{1/2}$) del ribociclib en el plasma variaba entre 29,7 y 54,7 horas, y la media geométrica de la CL/F del ribociclib, entre 39,9 y 77,5 l/h con la dosis de 600 mg en sujetos sanos de diversos estudios.

El ribociclib se elimina principalmente por vía fecal y en menor grado por vía renal. En 6 varones sanos que recibieron una sola dosis oral de [^{14}C]ribociclib, el 91,7% de la dosis radioactiva total administrada se recuperaba en 22 días, mayormente en las heces (69,1%) y en menor grado en la orina (22,6%).

Linealidad o no linealidad

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

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa. Según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 77 pacientes con función renal normal (filtración glomerular estimada [FGe] ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 76 pacientes con disfunción renal leve (FGe 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) y 35 pacientes con disfunción renal moderada (FGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), la disfunción renal leve o moderada no afecta la exposición al ribociclib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). En cambio, en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh) se requiere un ajuste posológico y se recomienda una dosis inicial de 400 mg (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Según un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática, la disfunción hepática leve no afecta la exposición al ribociclib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). La exposición media al ribociclib aumentó a menos del doble en pacientes con disfunción hepática moderada (CMG: 1,50 en el caso de la $C_{m\acute{a}x}$; 1,32 en el caso del $AUC_{0-\infty}$) o severa (CMG: 1,34 en el caso de la $C_{m\acute{a}x}$; 1,29 en el caso del $AUC_{0-\infty}$). Un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 160 pacientes con función hepática normal y 47 pacientes con disfunción hepática leve mostró que la disfunción hepática leve no afecta la exposición al ribociclib, lo cual corrobora los resultados del estudio específico de la disfunción hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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 del ribociclib que pudiesen exigir un ajuste de la dosis.

Uso geriátrico

De las 334 pacientes que recibieron Kisqali en el estudio de fase III (en el grupo de ribociclib + letrozol), 150 (44,9%) eran mayores de 65 años y 35 (10,5%), mayores de 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 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacciones

Inhibidores potentes de la CYP3A: Se efectuó un estudio de interacción del ribociclib con el ritonavir (un inhibidor potente de la CYP3A) en sujetos sanos. El ritonavir (administrado en dosis de 100 mg dos veces al día durante 14 días) hizo que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del 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 $AUC_{\acute{u}lt}$ de LEQ803 (un importante metabolito del 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 AUC del ribociclib por 1,3 y 1,9, respectivamente (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

Inductores potentes de la CYP3A: Se efectuó un estudio de interacción del ribociclib con la rifampicina (un inductor potente de la CYP3A) en sujetos sanos. En comparación con el ribociclib solo, la rifampicina (administrada en dosis de 600 mg una vez al día durante 14 días) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 AUC del ribociclib en un 37% y un 60%, respectivamente (véase el apartado INTERACCIONES).

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 $AUC_{0-\infty}$ 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 AUC 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 INTERACCIONES).

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

Agentes que elevan el pH gástrico: El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha estudiado la administración conjunta de ribociclib con medicamentos que elevan el pH gástrico en un ensayo clínico, no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Letrozol: Datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama (CLEE011X2107) y un análisis farmacocinético poblacional no han evidenciado interacciones farmacológicas entre el ribociclib y el letrozol tras la coadministración de ambos fármacos (véase el apartado INTERACCIONES).

Efecto del 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 INTERACCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Efecto de transportadores sobre el 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 (véase el apartado INTERACCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio CLEE011A2301 (A2301)

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

Un total de 668 pacientes fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali (600 mg) + letrozol ($n = 334$) o de placebo + letrozol ($n = 334$) y fueron estratificadas de acuerdo a la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares (Sí [$n = 292$ {44%}] frente a No [$n = 376$ {56%}]). Las características demográficas y patológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos de estudio. Kisqali se administró por vía oral en dosis diarias de 600 mg durante 21 días consecutivos (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 44,9% de las pacientes eran mayores de 65 años. Participaron pacientes de raza blanca (82,2%), asiática (7,6%) y negra (2,5%). Todas las pacientes presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG (Grupo Cooperativo Oncológico del Este de los EE.UU.). El 46,6% de las pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica neoadyuvante o adyuvante y el 51,3% de ellas, tratamiento antihormonal neoadyuvante o adyuvante antes de su ingreso al estudio. El 34,1% de las pacientes sufrían de cáncer metastásico *de novo*. El 20,7% de ellas presentaban solo afectación ósea y el 59,0%, afectación visceral.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) 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). La duración mediana del seguimiento en el estudio fue de 15,3 meses.

Los resultados de eficacia mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SSP en las pacientes que recibieron Kisqali + letrozol en comparación con las que recibieron placebo + letrozol en la población completa de análisis (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 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 SSP en el grupo de Kisqali + letrozol (IC del 95%: 19,3 - valor no estimado). La mediana de SSP fue de 14,7 meses (IC del 95%: 13,0-16,5) en el grupo de placebo + letrozol. Estos resultados fueron consistentes a través de todos los subgrupos de edad, raza, quimioterapia u hormonoterapia adyuvante o neoadyuvante previa, afectación hepática o pulmonar o enfermedad metastásica únicamente en los huesos (Figura 2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

En la Tabla 8 se resumen los datos de supervivencia sin progresión y en la Figura 1 se presentan las curvas de Kaplan-Meier. Los resultados de SSP fundados en la evaluación radiológica central enmascarada e independiente fueron acordes a los resultados de eficacia principales basados en la evaluación realizada por el investigador (CRI: 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.

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

Tabla 8 Resultados de eficacia principales del estudio CLEE011A2301 (SSP) basados en la evaluación radiológica del investigador

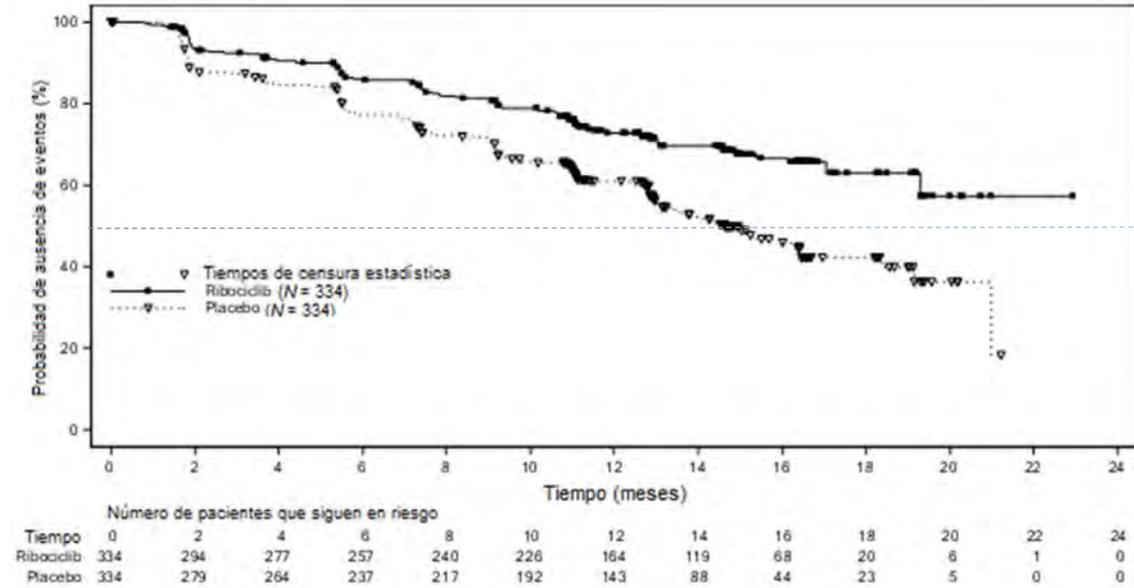
	Kisqali + letrozol <i>N</i> = 334	Placebo + letrozol <i>N</i> = 334
Supervivencia sin progresión		
Mediana de SSP [meses] (IC del 95%)	NE (19,3-NE)	14,7 (13,0-16,5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,556 (0,429-0,720)	
Valor de p^a	0,00000329	

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

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

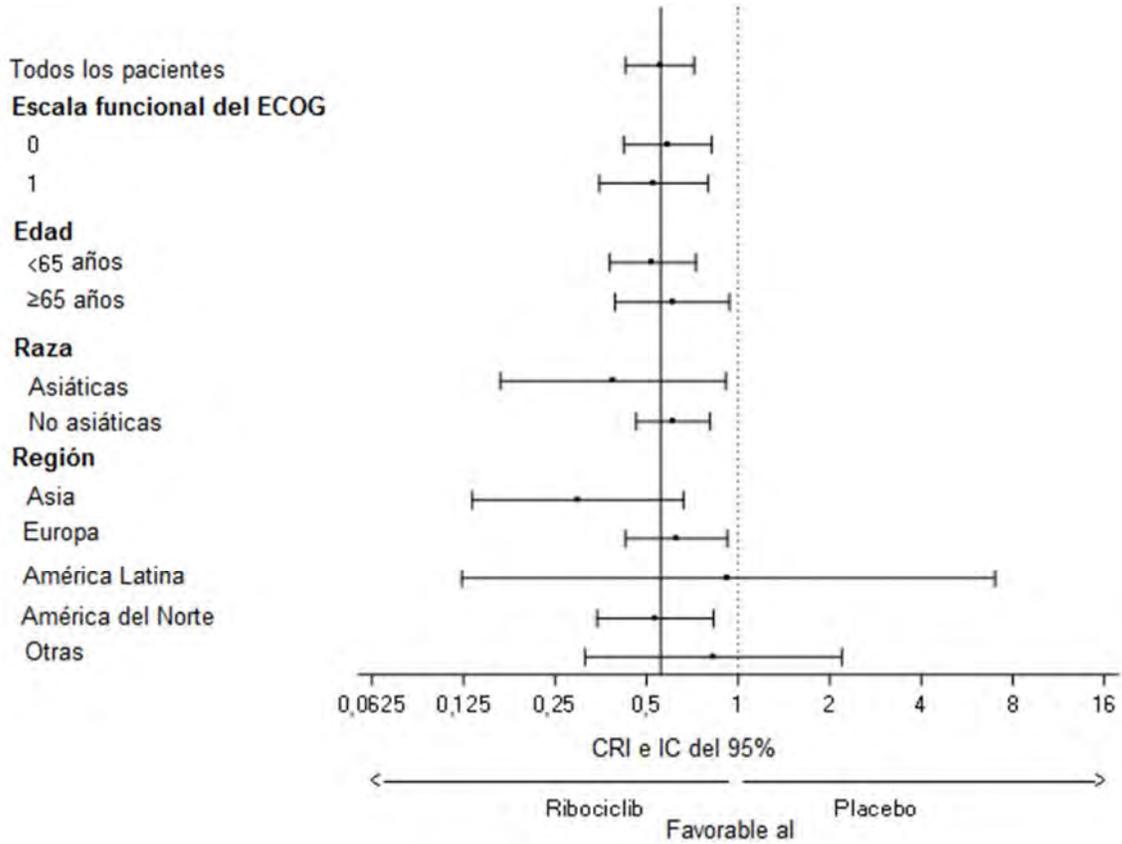
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP basada en la evaluación del investigador – Estudio A2301 (población completa de análisis)

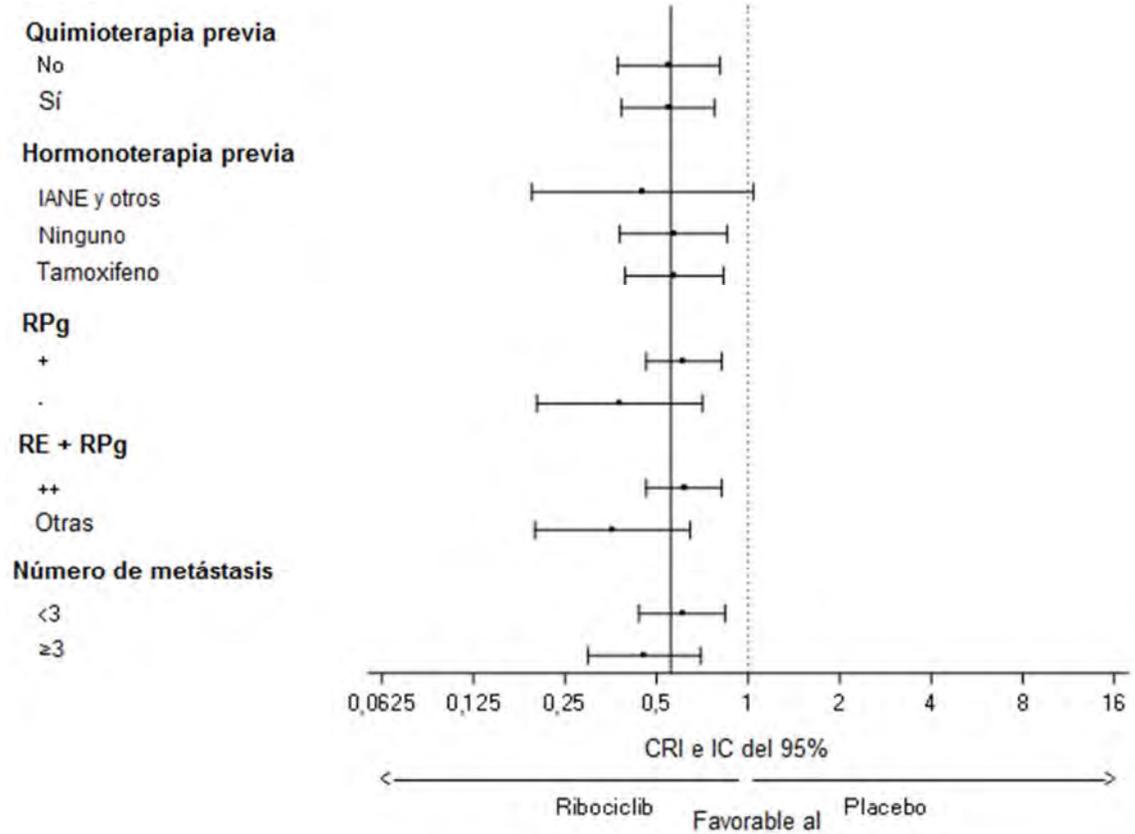


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

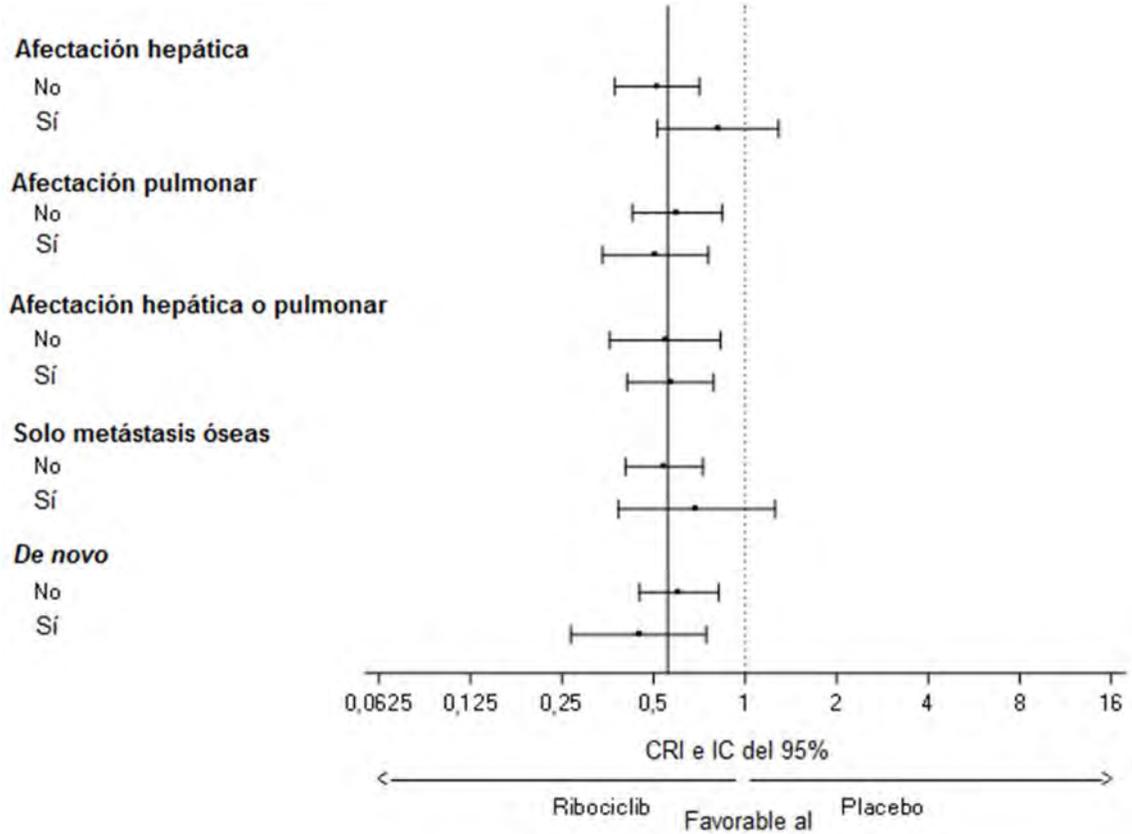
Figura 2 Diagrama de bosque de la SSP basada en la evaluación del investigador – Estudio A2301 (población completa de análisis)



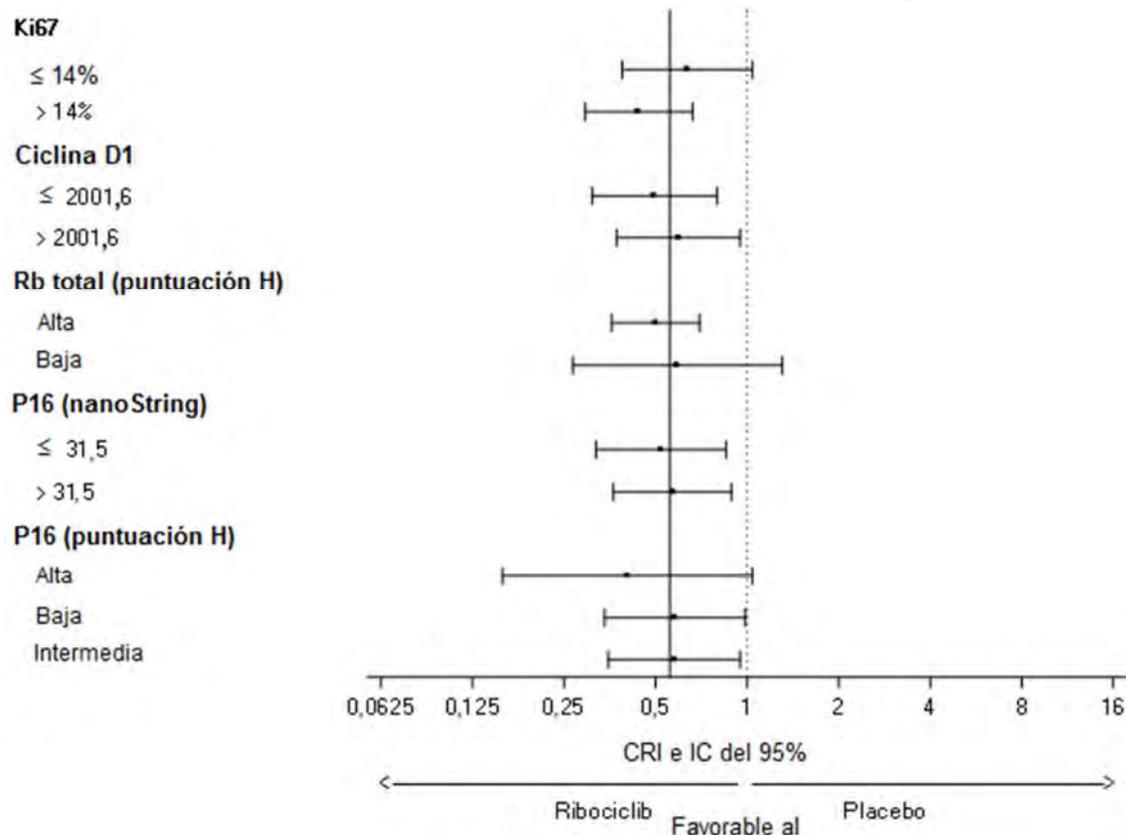
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg



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

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

El cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) se calculó con el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado. Excepción: para las variables de los subgrupos «afectación hepática» («sí» frente a «no»), «afectación pulmonar» («sí» frente a «no»), «afectación hepática o pulmonar» («sí» frente a «no»), «cáncer metastásico de novo» («sí» frente a «no»), se usa el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox no estratificado.

La supervivencia global (SG) fue un criterio de valoración secundario clave. En el momento en que se hizo el análisis principal de la SSP todavía no se disponía de los datos definitivos de supervivencia global y se había registrado un 11% de eventos mortales.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

46,6%-58,9%) con Kisqali + letrozol y del 37,1% (IC del 95%: 31,1%-43,2%) con placebo + letrozol ($p = 0,00028$).

La TBC fue del 80,1% (IC del 95%: 75,2%-85,0%) con Kisqali + letrozol y del 71,8% (IC del 95%: 66,2%-77,5%) con placebo + letrozol ($p = 0,018$) (véase la Tabla 9).

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

Tabla 9 Resultados de eficacia del estudio CLEE011A2301 (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador

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

^aTRG: Tasa de respuesta Global: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial

^bTBC: Tasa de Beneficio Clínico proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o enfermedad con respuesta incompleta o enfermedad no progresiva ≥ 24 semanas):

^c Los valores de p se obtuvieron con la prueba de la χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

Seguridad farmacológica

El ribociclib no afecta el funcionamiento del sistema nervioso central ni del aparato respiratorio. Los estudios de toxicidad cardíaca realizados en perros *in vivo* mostraron una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis y la concentración de fármaco a la exposición que se espera obtener en pacientes tratadas con la dosis 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 26 semanas de duración en ratas y de 39 semanas de duración en perros revelaron que el principal órgano afectado por la toxicidad del 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 del 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KISQALI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

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/d (basada en el AUC).

Toxicidad para la función reproductora y fecundidad

Véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

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 el ribociclib sea mutágeno.

Fototoxicidad

El 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 del ribociclib. El riesgo de que el ribociclib cause fotosensibilización en las pacientes se considera muy bajo.

Carcinogenia

No se han efectuado estudios de carcinogenia con el ribociclib.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

KISQALI no debe usarse tras la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

KISQALI debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Almacenar a no más de 30°C**Fabricante:**

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: diciembre de 2016.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza