

**DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN** Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KISQALI con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de KISQALI. KISQALI e, ribociclib comprimidos, para uso oral Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2017

-----**CAMBIOS mayor reciente**-----

**Dosis y administración, modificaciones de dosis ( 2.2 )** 9/2019  
**Advertencias y precauciones, enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis ( 5.1 )** 9/2019

-----**INDICACIONES Y USO**-----

KISQALI es un inhibidor de quinasa indicado en combinación con:

- un inhibidor de aromatasas para el tratamiento de pre / perimenopáusicas o posmenopáusicas mujeres con receptor de la hormona (HR) Factor de -positivo, de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2) cáncer de mama avanzado o metastásico-negativos, como terapia inicial basada en endocrina; o
- fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo HR-positivo, ya que la terapia basada endocrino inicial o progresión de la enfermedad tras la terapia endocrina. ( 1 )

-----**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**-----

tabletas KISQALI se toman por vía oral con o sin alimentos en combinación con una inhibición de la aromatasas o fulvestrant. (2)

- dosis inicial recomendada: 600 mg por vía oral (tres tabletas de 200 mg) una vez al día con o sin alimentos durante 21 días consecutivos seguido por 7 días sin tratamiento. (2,1)
- Dosis interrupción, reducción, y / o la suspensión puede ser necesario basado en la seguridad y la tolerabilidad individual. (2,2)

-----**Formas farmacéuticas y concentraciones**-----

- Comprimidos: 200 mg (3)

-----**Contraindicaciones**-----

Ninguna. ( 4 )

-----**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**-----

- Enfermedad pulmonar intersticial (ILD) / neumonitis: Los pacientes tratados con inhibidores de CDK 4/6 deben ser monitorizados para síntomas pulmonares indicativos de ILD / neumonitis. Interrumpir y evaluar a los pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran sospecha que es debido a ILD / neumonitis. Suspender definitivamente KISQALI recurrente en pacientes con ILD / neumonitis sintomática o grave ( 2.2 , 5.1 ).
- Prolongación del intervalo QT: electrocardiogramas (ECG) de monitor y electrolitos antes de la iniciación del tratamiento con KISQALI. Repetir ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo y al comienzo de la segunda

ciclo, y como se indica clínicamente. Monitor de electrolitos en el comienzo de cada ciclo durante 6 ciclos, y como se indica clínicamente. Evitar el uso de KISQALI con fármacos que prolongan el intervalo QT y / o inhibidores potentes del CYP3A.

(2,2 , 5.2, 7.1 , 7.4 )

- El aumento de QT La prolongación con concomitante uso de tamoxifeno: KISQALI no está indicado para el uso concomitante con tamoxifeno. ( 5.3 )
- La toxicidad hepatobiliar: Se han observado aumentos en los niveles de transaminasas séricas. Realizar pruebas de función hepática (PFH) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorear LFTs cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada subsiguientes 4 ciclos, y como se indica clínicamente. (2,2, 5.4)
- Neutropenia: Realizar Recuento sanguíneo completo (CBC) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorear CBC cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada subsiguientes 4 ciclos, y como se indica clínicamente. (2,2 , 5.5)
- Embrionario y fetal Toxicidad: Puede causar daño fetal. Consejar a los pacientes de riesgo potencial para el feto y para utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. ( 5.6, 8.1 , 8.3 )

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----

reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq$  20%) son neutropenia, náuseas, infecciones, fatiga, diarrea, leucopenia, vómitos, alopecia, dolor de cabeza, estreñimiento, erupción cutánea, y tos. (6)

Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto con Novartis

Pharmaceuticals Corporation al 1-888-669-6682 o FDA al 1-800-FDA 1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

-----**INTERACCIONES CON LA DROGA**-----

- Inhibidores de CYP3A4: Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A KISQALI con fuertes. Si inhibidores fuertes no se pueden evitar, reducir la dosis KISQALI. (2.2, 7.1)
- Los inductores de CYP3A4: Evitar el uso concomitante de KISQALI con inductores potentes del CYP3A. (7,2)
- CYP3A Sustratos: La dosis de los sustratos de CYP3A sensibles con índices terapéuticos estrechos pueden necesitar ser reducida cuando se administra simultáneamente con KISQALI. (7,3)
- Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Evitar el uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT, tales como medicamentos antiarrítmicos. (7,4)

-----**Uso en poblaciones específicas**-----

**Lactancia: Asesorar no amamantar. ( 8.2 )**

Ver 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y el etiquetado aprobado por la FDA paciente.

Revisado: 9/2019

información de prescripción

completa: CONTENIDO \*

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

2.1 Dosificación y Administración

2.0.2 Modificaciones de la dosis

**3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES 4**

**Contraindicaciones 5**

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

5.1 Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

5.0.2 Prolongación del intervalo QT

5.3 El aumento de Prolongación del QT con el uso concomitante de tamoxifeno

5.4 La toxicidad hepatobiliar

5.5 neutropenia

5.0.6 La toxicidad embriofetal

**6 REACCIONES ADVERSAS**

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia post-comercialización

**7 INTERACCIONES CON LA DROGA**

7.0.1 Los fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Ribociclib

7.2 Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ribociclib

7.0.3 Efecto de KISQALI sobre otros fármacos

7.4 Los fármacos que prolongan el intervalo QT

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Hembras y machos de potencial reproductivo

8.0.4 uso pediátrico

8.5 uso geriátrico

8.6 Insuficiencia hepática

8.7 Insuficiencia renal

**10 SOBREDOSIS 11**

**DESCRIPCIÓN**

**1.2 Farmacología clínica**

1.2.1 Mecanismo de acción

1.2.2 Farmacodinámica

1.2.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología y / o farmacología

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS 16 / ALMACENAMIENTO Y**

**MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

## Información de prescripción completa 1

### INDICACIONES Y USO

KISQALI está indicado en combinación con:

- un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pre / perimenopáusicas o mujeres posmenopáusicas, con el receptor de la hormona (HR) Factor de -positivo, de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2) cáncer de mama avanzado o metastásico-negativos, como terapia inicial basada en endocrina; o
- fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo HR-positivo, ya que la terapia basada en endocrina inicial o progresión de la enfermedad tras la terapia endocrina.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosificación y Administración

La dosis recomendada de KISQALI es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos con película 200 mg) por vía oral, una vez al día durante 21 días consecutivos seguido por 7 días de tratamiento que resulta en un ciclo completo de 28 días. KISQALI puede tomarse con o sin alimentos [ ver *Farmacología clínica (12.3)*].

Cuando se administra con KISQALI, consulte la información de prescripción completa para la dosis recomendada del inhibidor de la aromatasa que se utiliza.

Cuando se administra con KISQALI, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados en los días 1, 15, 29, y una vez al mes a partir de entonces. Por favor, consulte la información de prescripción completa de fulvestrant.

mujeres perimenopáusicas PRE / tratados con la combinación KISQALI más un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant se deben tratar con un agonista de la hormona luteinizante hormona liberadora (LHRH) de acuerdo con normas de la práctica clínica actual. Los pacientes deben tomar su dosis de KISQALI aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana. Si el paciente vomita después de tomar la dosis, o se salta una dosis, una dosis adicional debe ser tomado ese día. La dosis prescrita siguiente debe ser tomada a la hora habitual. KISQALI tabletas deben tragarse enteros (comprimidos no deben masticarse, aplastados o dividida antes de tragar). Sin comprimido debe ser ingerido si está roto, agrietado, o de otra manera no intacta.

### 2.2 Modificaciones de la dosis

#### Modificaciones de la dosis de reacciones adversas

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

**Tabla 1: Dosis recomendada en modificación acción de reacciones adversas Nivel**

	dosis	
	KISQALI	Número de comprimidos
dosis de inicio	600 mg / día	tres tabletas de 200 mg
reducción primera dosis	400 mg / día	dos tabletas de 200 mg
reducción Segunda dosis	200 mg / día *	un comprimido de 200 mg

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

Las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones para interrupción de la dosis, reducción o interrupción de la KISQALI en la gestión de las reacciones adversas específicas. Se recomienda modificar la dosis de KISQALI basado en la seguridad y la tolerabilidad individual.

**Tabla 2: Dosis MODIFIC una ción y Gestión para la neutropenia**

	<b>Grado 1 o 2</b> (ANC 1000 / mm <sub>3</sub> - <LLN)	<b>Grado 3</b> (ANC 500 - <1.000 / mm <sub>3</sub> )	<b>Grado 3 *</b> <b>neutropenia febril</b>	<b>Grado 4</b> (ANC <500 / mm <sub>3</sub> )
<b>neutropenia</b>	No es necesario ajustar la dosis.	Interrupción de la dosis hasta la recuperación de un grado ≤ KISQALI 2. Resume al mismo nivel de dosis. Si la toxicidad se repite en el grado 3, la dosis de interrupción hasta que la recuperación, a continuación, reanudar KISQALI en el siguiente nivel de dosis inferior.	Dosis interrupción hasta que la recuperación de la neutropenia grado ≤ KISQALI 2. Resume en el siguiente nivel de dosis inferior.	Interrupción de la dosis hasta la recuperación de un grado ≤ 2. Resume KISQALI en el siguiente nivel de dosis inferior.
Realizar recuentos sanguíneos completos (CBC) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorear CBC cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada subsiguientes 4 ciclos, y como se indica clínicamente.				
* Neutropenia de grado 3 con solo episodio de fiebre > 38,3 ° C (o) por encima de 38 ° C durante más de una hora y / o infección concurrente. La clasificación de acuerdo con CTCAE Version 4.03. CTCAE = criterios terminología común para los eventos adversos. ANC = recuento absoluto de neutrófilos; LLN = límite inferior del normal.				

**Tabla 3: Dosis MODIFIC una ción y administrar ment para hepatobiliar Toxicidad**

	<b>Grado 1 (&gt; ULN - 3 x ULN)</b>	<b>Grado 2 (&gt; 3 a 5 x ULN)</b>	<b>Grado 3 (&gt; 5 a 20 x ULN)</b>	<b>Grado 4 (&gt; 20 x ULN)</b>
<b>elevaciones de AST y / o ALT de la línea de base *, SIN aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x ULN</b>	No es necesario ajustar la dosis.	Línea base * a <Grado 2: Dosis interrupción hasta que la recuperación a ≤ grado de línea de base, a continuación, reanudar KISQALI en mismo nivel de dosis. Si se repite de grado 2, reanudar KISQALI al nivel de dosis inmediatamente inferior.	Dosis interrupción hasta que la recuperación a ≤ línea de base * grado, entonces reanudar nivel de dosis en el siguiente inferior. Si se repite de grado 3, deje de KISQALI.	Suspenda su KISQALI
		----- * Línea de base en el grado 2: No hay interrupción de la administración.		
<b>Conjunto elevaciones de AST y / o ALT con el aumento de bilirrubina total, en ausencia de la colestasis</b>	Si los pacientes desarrollan ALT y / o AST > 3 x LSN junto con bilirrubina total > 2 x LSN independientemente del grado de la línea de base, deje de KISQALI.			
Realizar pruebas de función hepática (PFH) antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorear LFTs cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada subsiguientes 4 ciclos, y como se indica clínicamente.				
Si se observan anomalías de grado ≥ 2, se recomienda un control más frecuente.				
* Línea de base = antes de la iniciación del tratamiento. La clasificación de acuerdo con CTCAE Version 4.03. LSN = límite superior del normal. AST aminotransferasa = aspartato; ALT = alanina aminotransferasa.				

**Tabla 4: Modificación de la Dosis y Administración de prolongación QT se ECG con**

<b>QTcF &gt; 480 ms *</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tratamiento de interrupción KISQALI</li> <li>Si QTcF prolongación tiene por &lt;481 ms, reanudar el tratamiento en el siguiente nivel de dosis inferior;</li> <li>Si QTcF <math>\geq</math> 481 ms se repite, interrumpir dosis hasta QTcF tiene por &lt;481 ms; luego reanudar KISQALI al nivel de dosis inferior siguiente.</li> </ul>
<b>ECG con QTcF &gt; 500 ms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tratamiento de interrupción KISQALI si QTcF superior a 500 ms</li> <li>Si QTcF prolongación tiene por &lt;481 ms, reanudar el tratamiento en el siguiente nivel de dosis inferior.</li> </ul> <p>Permanente interrumpir KISQALI si QTcF prolongación del intervalo es o bien mayor que 500 ms o mayor que 60 ms cambio desde el inicio y se asocia con cualquiera de los siguientes: torsades de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, síncope inexplicable o signos / síntomas de arritmia grave.</p>

Los electrocardiogramas (ECGs) debe evaluarse antes de la iniciación del tratamiento.

Repita ECGs a aproximadamente el día 14 del primer ciclo y al comienzo del segundo ciclo, y como se indica clínicamente. En caso de prolongación (QTcF) en un momento dado durante el tratamiento, se recomienda la monitorización del ECG más frecuentes.

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

**Tabla 5: Dosis MODIFICACI y en la gestión de las Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis**

	<b>Grado 1 (asintomáticos)</b>	<b>Grado 2 (sintomática)</b>	<b>Grado 3 (severa sintomática) o 4 (potencialmente mortal)</b>
<b>ILD / neumonitis</b>	No se requiere la interrupción del tratamiento o ajuste. Iniciar la terapia médica apropiada y el monitor como está clínicamente indicado.	Dosis interrupción hasta que la recuperación de un grado $\leq$ 1 y luego considerar reanudar KISQALI en el siguiente nivel de dosis inferior *. Si Grado 2 se repite, <u>descontinuar KISQALI.</u>	Suspenda su KISQALI

La clasificación de acuerdo con CTCAE Version 4.03.

\* Una evaluación de riesgo-beneficio individualizado se debe realizar cuando se considera la reanudación KISQALI. ILD = enfermedad pulmonar intersticial.

**Tabla 6: Modificación de la dosis y de gestión de las Otras toxicidades \***

	<b>Grado 1 o 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>otras toxicidades</b>	No es necesario ajustar la dosis. Iniciar la terapia médica apropiada y el monitor como está clínicamente indicado.	Dosis interrupción hasta que la recuperación de un grado $\leq$ 1 entonces reanudar KISQALI en mismo nivel de dosis. Si Grado 3 se repite, reanudar KISQALI en el siguiente nivel de dosis inferior.	Suspenda su KISQALI

\* neutropenia Excluyendo, toxicidad hepatobiliar, prolongación del intervalo QT y LDI / neumonitis. La clasificación de acuerdo con CTCAE Version 4.03.

Consulte la información de prescripción completa para el inhibidor de la aromatasa se administra conjuntamente o fulvestrant de Normas de modificación de la dosis en caso de toxicidad y otra información relevante para la seguridad.

**Modificación de la dosis para su uso con inhibidores potentes del CYP3A**

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de CYP3A KISQALI con fuertes y considerar una medicación concomitante alternativa con menor potencial para la inhibición del CYP3A [ *ver Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Si un fuerte inhibidor de CYP3A debe ser coadministrado, reducir la dosis KISQALI a 400 mg una vez al día. Si se interrumpe el inhibidor fuerte, cambiar la dosis KISQALI (después de al menos 5 vidas medias de la fuerte inhibidor de CYP3A) a la dosis utilizada antes de la iniciación de la fuerte inhibidor de CYP3A [ *ver Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología Clínica (12.3)*].

### **Modificación de la dosis de Insuficiencia hepática**

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

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

### **Modificación de la dosis para Insuficiencia renal**

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

## **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Del comprimido: 200 mg ribociclib (equivalente a 254,40 mg de succinato ribociclib)

Película revestida, violeta grisáceo luz, redondo, curvado con bordes biselados, marcado con "RIC" en una cara y "NVR" en el otro lado.

## **4 Contraindicaciones**

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis**

Severe, que amenaza la vida, o la enfermedad pulmonar intersticial fatal (ILD) y / o neumonitis pueden ocurrir en pacientes tratados con KISQALI y otros inhibidores de CDK4 / 6.

A través de ensayos clínicos (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), 1,1% de los pacientes tratados con KISQALI tenido ILD / neumonitis de cualquier grado, 0.3% tenían grado 3 o 4, y 0,1% tienen un desenlace fatal. Otros casos de ILD / neumonitis se han observado en el entorno posterior a la comercialización, con los muertos registrados [ *ver las reacciones adversas (6.2)*].

Supervisar pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD / neumonitis que pueden incluir la hipoxia, tos y disnea. En los pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran sospecha que es debido a ILD o neumonitis, interrumpir KISQALI inmediatamente y evaluar al paciente.

Suspender definitivamente KISQALI en pacientes con recurrencia sintomática o grave ILD / neumonitis [ *ver Dosificación y administración (2.2)*].

### **5.2 Prolongación del intervalo QT**

KISQALI se ha demostrado que prolongan el intervalo QT de manera dependiente de la concentración [s *Farmacología Clínica ee (12.2)*]. Sobre la base de la prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento, KISQALI puede requerir dosis interrupción, reducción o interrupción como se describe en la Tabla 4 [ *ver Dosificación y administración (2.2) y Interacciones farmacológicas (7.4)*].

Al otro lado de MONALEESA-2, MONALEESA-7, y MONALEESA-3 en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron la combinación de KISQALI más un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant, 14 de 1054 pacientes (1%) tenían una

> 500 ms post-basal valor QTcF, y 59 de 1054 pacientes (6%) tuvieron una > 60 ms aumentan desde la línea base en intervalos QTcF.

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

En MONALEESA-2, en el KISQALI plus brazo de tratamiento letrozol, hubo uno (0,3%) muerte súbita en un paciente con grado 3 hipotasemia y Grado 2 prolongación del intervalo QT. No se reportaron casos de muerte súbita en MONALEESA-7 o MONALEESA-3 [ *ver las reacciones adversas (6)*].

Evaluar ECG antes de iniciar el tratamiento. Iniciar el tratamiento con KISQALI sólo en pacientes con QTcF valores de menos de 450 ms. Repetir ECG a aproximadamente el día 14 del primer ciclo y el inicio del segundo ciclo, y como se indica clínicamente.

Monitorear los electrolitos séricos (incluyendo potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes de la iniciación del tratamiento, al comienzo de los primeros 6 ciclos, y como se indica clínicamente. Corregir cualquier anomalía antes de comenzar la terapia KISQALI [ *ver Dosificación y administración (2.2)*].

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

- síndrome de QT largo
- enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias
- alteraciones electrolíticas

Evitar el uso de KISQALI con fármacos que prolongan el intervalo QT y / o inhibidores de CYP3A fuertes ya que esto puede conducir a una prolongación del intervalo QTcF.

### 5.3 El aumento de Prolongación del QT con el uso concomitante de tamoxifeno

KISQALI no está indicado para su uso concomitante con tamoxifeno. En MONALEESA-7, el aumento QTcF media observada desde la línea base era > 10 ms mayor en el tamoxifeno más placebo subgrupo en comparación con los inhibidores no esteroideos de la aromatasa (NSAI) más subgrupo placebo. En el brazo de placebo, un aumento de > 60 ms desde la línea base se produjo en 6/90 (7%) de los pacientes que reciben tamoxifeno, y en ninguno de los pacientes que reciben una NSAI. Se observó un aumento de > 60 ms desde el inicio en el intervalo QTcF en 14/87 (16%) de los pacientes en la combinación KISQALI y tamoxifeno y en 18/245 (7%) de los pacientes que recibieron KISQALI más una NSAI [ *ver Farmacología clínica (12.2)*].

### 5.4 La toxicidad hepatobiliar

En MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3, se observaron aumentos en las transaminasas. En todos los estudios, se informó de grado 3 o 4 aumentos de ALT (10% vs. 2%) y de AST (7% vs. 2%) en los brazos KISQALI y placebo, respectivamente.

Entre los pacientes que tenían Grado  $\geq 3$  ALT elevación / AST, el inicio tiempo-a-media fue de 85 días para el KISQALI más inhibidor de la aromatasa o grupo de tratamiento fulvestrant. El tiempo medio de resolución de un grado  $\leq 2$  fue de 22 días en el KISQALI más aromatasa inhibidor o grupo de tratamiento fulvestrant. En MONALEESA-2 y MONALEESA-3, elevaciones concurrentes en ALT o AST mayor que tres veces el LSN y bilirrubina total mayor que dos veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal, en ausencia de colestasis ocurrieron en 6 (1%) pacientes y todos los pacientes se recuperaron después de la interrupción de KISQALI. No se presentaron casos en MONALEESA-7.

Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorear LFTs cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada período subsiguiente de 4 ciclos, y como se indica clínicamente [ *ver Dosificación y administración (2.2)*].

Sobre la base de la severidad de las elevaciones de las transaminasas, KISQALI puede requerir la interrupción del tratamiento, reducción, o la suspensión como se describe en la **Tabla 3 (Modificación de la Dosis y Administración para hepatobiliar Toxicidad)** [ *ver Dosificación y administración (2.2)*]. No se han establecido recomendaciones para los pacientes que tienen elevados de AST / ALT  $\geq$  Grado 3 al inicio del estudio.

### 5.5 neutropenia

En MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONALEESA-3, neutropenia fue la reacción reportada más frecuentemente adverso (74%), y una disminución de grado 3/4 en el recuento de neutrófilos (basado en los datos de laboratorio) se informó en el 58% de los pacientes que recibieron KISQALI más un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. Entre los pacientes que tenían grado 2, 3, o 4 de neutropenia, el tiempo medio de Grado  $\geq 2$  neutropenia fue de 16 días. El tiempo medio de resolución de grado  $\geq 3$  (a la normalización o Grado  $<3$ ) fue de 12 días en el KISQALI más inhibidor de la aromatasa o grupo de tratamiento fulvestrant. La neutropenia febril se informó en 1% de los pacientes que reciben KISQALI más un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. La interrupción del tratamiento debido a neutropenia fue del 0,8%.

Realizar CBC antes de iniciar el tratamiento con KISQALI. Monitorear CBC cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada subsiguientes 4 ciclos, y como se indica clínicamente.

Sobre la base de la gravedad de la neutropenia, KISQALI puede requerir la interrupción de la dosis, la reducción o la interrupción como se describe en la **Tabla 2** [ *ver Dosificación y administración (2.2)*].

### 5.6 La toxicidad embriofetal

Basado en los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción, KISQALI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de ribociclib a ratas y conejos embarazadas durante la organogénesis causó toxicidades embriofetal a la exposición materna que eran 0,6 y 1,5 veces la exposición clínica en humanos, respectivamente, basado en el área bajo la curva (AUC). Aconsejar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Aconsejan a las mujeres de la capacidad de reproducción a utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis [ ver *Uso en población específica (8.1, 8.3)* y *Farmacología Clínica (12.1)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

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

- ILD / neumonitis [ ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Prolongación del intervalo QT [ ver *Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*]
- La toxicidad hepatobiliar [ ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- neutropenia [ ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

## MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol

*Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo HR-positivo para la terapia inicial en base endocrina*

Los datos de seguridad se presentan a continuación se basan en MONALEESA-2, un estudio clínico de 668 mujeres posmenopáusicas que reciben KISQALI más letrozol o placebo más letrozol. La duración media de la exposición a KISQALI más letrozol fue de 13 meses con 58% de pacientes expuestos durante  $\geq 12$  meses.

Las reducciones de dosis debido a reacciones adversas (ARS) ocurrieron en 45% de los pacientes que reciben KISQALI más letrozol y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más letrozol. Entre los pacientes que recibieron letrozol KISQALI además, se reportaron 7% haber interrumpido de forma permanente tanto KISQALI y se reportaron letrozol y el 7% de haber interrumpido permanentemente KISQALI solos debido a la ARS. Entre los pacientes que recibieron placebo más letrozol, se informó de 2% a han discontinuado permanentemente ambos y se informó de 0,9% a han discontinuado permanentemente placebo solo debido a ARs. Las reacciones adversas que conducen a la interrupción del tratamiento de KISQALI en pacientes que reciben KISQALI más letrozol eran ALT aumentó (4%), AST aumentaron (3%), vómitos (2%). Antieméticos y antidiarreicos medicamentos se utilizan para controlar los síntomas como se indica clínicamente.

On-tratamiento muertes, independientemente de la causalidad, se informaron en tres casos (0,9%) de KISQALI más pacientes tratados con letrozol frente a un caso (0,3%) de placebo más pacientes tratados letrozol. Las causas de muerte en KISQALI más letrozol incluyen un caso cada uno de los siguientes: enfermedad progresiva, la muerte (causa desconocida), y muerte súbita (en el marco de Grado 3 y Grado 2 hipotasemia prolongación del intervalo QT).

Los ARs más comunes (reportados a una frecuencia  $\geq 20\%$  en el brazo KISQALI y  $\geq 2\%$  mayor que el placebo) fueron neutropenia, náuseas, fatiga, diarrea, leucopenia, alopecia, vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza y dolor de espalda. El más común de grado 3/4 ARs (notificados a una frecuencia  $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormal, y linfopenia.

En MONALEESA-2, síncope ocurrió en 9 pacientes (3%) en el KISQALI más letrozol vs. brazo 3 (1%) en el brazo de placebo más letrozol.

Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio que se producen en pacientes en los MONALEESA-2 se enumeran en la Tabla 7 y la Tabla 8, respectivamente.

**Tabla 7: Reacciones adversas que ocurren en  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más alto que Placebo Brazo en MONALEESA-2 (todos los grados)**

	KISQALI + letrozol			Placebo + letrozol		
	todos los grados	N = 334		N = 330		
		Grado 3	Grado 4	Grados 3 y 4	Grado 3	Grado 4
Las reacciones adversas a medicamentos	%	%	%	%	%	%
<b>Infecciones e infestaciones</b>						

Infección del tracto urinario	11	1	0	8	0	0
<b>La sangre y del sistema linfático</b>						
neutropenia	75	50	10	5	1	0
leucopenia	33	20	1	1	<1	0
Anemia	18	1	<1	5	1	0
linfopenia	11	6	1	2	1	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>						
Disminucion del apetito	19	2	0	15	<1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	22	<1	0	19	<1	0
Insomnio	12	<1	0	9	0	0
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos trastornos</b>						
disnea	12	1	0	9	1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor de espalda	20	2	0	18	<1	0
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>						
Náusea	52	2	0	29	1	0
Diarrea	35	1	0	22	1	0
vómitos	29	4	0	dieciséis	1	0
Estreñimiento	25	1	0	19	0	0
Estomatitis	12	<1	0	7	0	0
Dolor abdominal	11	1	0	8	0	0
<b>De la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	33	0	0	dieciséis	0	0
Erupción	17	1	0	8	0	0
Prurito	14	1	0	6	0	0
<b>Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio</b>						
Fatiga	37	2	<1	30	1	0
Pirexia	13	<1	0	6	0	0
El edema periférico	12	0	0	10	0	0
<b>investigaciones</b>						
<b>pruebas de función hepática anormal</b> † 18		8	2	6	2	0

Clasificación de acuerdo con los CTCAE 4.03 (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos).

† pruebas de función hepática anormal: ALT aumentado, AST aumentó, la bilirrubina en sangre aumentaron.

reacciones adversas adicionales en MONALEESA-2 para los pacientes que recibieron KISQALI más letrozol incluyen enfermedad pulmonar intersticial (0,3%), infiltración pulmonar (0,3%), neumonitis (0,3%), y fibrosis pulmonar (0,6%).

#### **T capaz 8: Laboratory Abnormal** lazos que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes en MONALEESA-2

Los parámetros de laboratorio	KISQALI + letrozol			Placebo + letrozol		
	todos los grados	N = 334		N = 330		Los grados
	%	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4	%
<b>HEMATOLOGÍA</b>						
recuento de leucocitos disminuyó	93	31	3	29	1	<1
disminución del recuento de neutrófilos	93	49	11	24	1	<1
disminución de la hemoglobina	57	2	0	26	1	0
recuento de linfocitos disminuyó 51		12	2	22	3	1
El recuento de plaquetas disminuyó	29	1	<1	6	0	<1





Tos	15	0	0	10	0	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Artralgia	33	<1	0	29	1	0
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>						
Náusea	31	0	0	20	0	0
Estreñimiento	dieciséis	0	0	12	0	0
Estomatitis	10	0	0	8	<1	0
<b>De la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	21	0	0	13	0	0
Erupción	17	<1	0	9	0	0
Prurito	10	0	0	4	0	0
<b>Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio</b>						
Pirexia	17	<1	0	6	0	0
Dolor en las extremidades	10	0	0	8	1	0
<b>investigaciones</b>						
alanina	aminotransferasa	13	5	0	9	1
aumentado						
aspartato	aminotransferasa	13	4	0	10	1
aumentado						

Clasificación de acuerdo con los CTCAE 4.03 (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos).

‡ Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones del tracto respiratorio; gastroenteritis; sepsis (<1%).

reacciones adversas adicionales en MONALEESA-7 para los pacientes que recibieron KISQALI más NSAÍ incluyen astenia (12%), trombocitopenia (9%), la piel seca (8%), dolor orofaríngeo (7%), dispepsia (5%), aumento del lagrimeo (4%), el ojo seco (4%), vitiligo (3%), hipocalcemia, (2%), la bilirrubina en sangre aumentaron (1%), síncope (0,4%), y neumonitis (0,4%).

**T capaz 10: Laboratory Abnormalities que ocurren en ≥ 10% de los pacientes en MONALEESA-7**

Los parámetros de laboratorio	KISQALI + + NSAI goserelina			Placebo + + NSAI goserelina		
	todos los grados	N = 248		Los grados	N = 247	
		Grado 3	Grado 4		Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
<b>HEMATOLOGÍA</b>						
recuento de leucocitos disminuyó	93	34	2	30	<1	<1
disminución del recuento de neutrófilos	92	54	9	27	2	0
disminución de la hemoglobina	84	2	0	51	<1	0
recuento de linfocitos disminuyó 55		12	2	18	2	<1
El recuento de plaquetas disminuyó	26	<1	0	9	0	<1
<b>QUÍMICA</b>						
Alanina aminotransferasa aumentó	33	6	0	31	1	<1
Aspartato aminotransferasa aumentó	37	5	0	35	1	<1
creatinina aumentó	21	2	<1	20	<1	<1
fósforo disminuyó	14	2	0	11	<1	<1
El potasio disminuye	11	<1	<1	14	<1	<1
gamma-glutamil transferasa incrementó	42	5	2	42	8	1
disminuyó en suero de glucosa	10	<1	0	10	<1	0

**MONALEESA-3: KISQALI en combinación con fulvestrant**

*pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo HR-positivo para la terapia basada endocrino inicial o después de la progresión de la enfermedad en la terapia endocrina*

Los datos de seguridad se presentan a continuación se basan en MONALEESA-3, un estudio clínico de 724 mujeres posmenopáusicas que reciben KISQALI más fulvestrant o placebo más fulvestrant. La mediana de duración de la exposición al fármaco fue más KISQALI 15,8 meses con 58% de pacientes expuestos durante ≥ 12 meses.

Las reducciones de dosis debido a ARs ocurrieron en 32% de los pacientes que reciben KISQALI más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Entre los pacientes que recibieron KISQALI más fulvestrant, se informó de 8% a han descontinuado permanentemente tanto KISQALI y se informó de fulvestrant y 9% haber interrumpido KISQALI solo debido a ARs. Entre los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant, se informó de 4% a han descontinuado permanentemente ambos y 2% se informó de que placebo discontinuada solo debido a ARs. Las reacciones adversas que conducen a la interrupción del tratamiento de KISQALI en pacientes que reciben KISQALI más fulvestrant (en comparación con el grupo placebo) se incrementaron ALT (5% vs. 0%), AST aumentó (3% vs. 0,6%), y vómitos (1% vs. 0%).

On-tratamiento muertes, independientemente de la causalidad, se informó en siete pacientes (1,4%) debido a la enfermedad maligna subyacente y seis pacientes (1,2%), debido a otras causas, mientras que en el tratamiento con fulvestrant KISQALI más. Las causas de muerte incluyen una embolia pulmonar, un síndrome de dificultad respiratoria aguda, una insuficiencia cardíaca, una neumonía, un shock hemorrágico, y una arritmia ventricular. Siete pacientes (2,9%) fallecieron debido a la malignidad subyacente y 1 paciente (0,4%) fallecieron debido a una embolia pulmonar, mientras que en placebo más fulvestrant.

Los ARs más comunes (reportados a una frecuencia ≥ 20% en el brazo KISQALI y ≥ 2% mayor que el placebo) fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, tos, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, prurito y erupción cutánea. El más común de grado 3/4 ARs (notificados a una frecuencia ≥ 5%) fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, y pruebas de función hepática anormales. Véase la Tabla 11.

Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio que se producen en pacientes en los MONALEESA-3 se enumeran en la Tabla 11 y la Tabla 12, respectivamente.

Tabla 11: Reacciones adversas que ocurren en  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más alto que Placebo Brazo en MONALEESA-3 (todos los grados)

	KISQALI + fulvestrant			Placebo + fulvestrant		
	todos los grados	N = 483		N = 241		
Las reacciones adversas a medicamentos	%	Grado 3	Grado 4	Grados	Grado 3	Grado 4
		%	%	%	%	%
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
infecciones <sup>1</sup>	42	5	0	30	2	0
<b>La sangre y del sistema linfático</b>						
neutropenia	69	46	7	2	0	0
leucopenia	27	12	<1	<1	0	0
Anemia	17	3	0	5	2	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>						
Disminución del apetito	dieciséis	<1	0	13	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Mareo	13	<1	0	8	0	0
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos trastornos</b>						
Tos	22	0	0	15	0	0
disnea	15	1	<1	12	2	0
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>						
Náusea	45	1	0	28	<1	0
Diarrea	29	<1	0	20	<1	0
vómitos	27	1	0	13	0	0
Estreñimiento	25	<1	0	12	0	0
Dolor abdominal	17	1	0	13	<1	0
<b>De la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	19	0	0	5	0	0
Prurito	20	<1	0	7	0	0
Erupción	23	<1	0	7	0	0
<b>Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio</b>						
El edema periférico	15	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	0	7	0	0
<b>investigaciones</b>						
alanina aminotransferasa aumentado	15	7	2	5	<1	0
aspartato aminotransferasa aumentado	13	5	1	5	<1	0

Clasificación de acuerdo con los CTCAE 4.03 (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos).

<sup>1</sup> Infecciones: infecciones del tracto urinario; infecciones del tracto respiratorio; gastroenteritis; sepsis (<1%).

reacciones adversas adicionales en MONALEESA-3 para los pacientes que recibieron KISQALI más fulvestrant incluyen astenia (14%), dispepsia (10%), trombocitopenia (9%) de la piel seca (8%), disgeusia (7%), boca seca (5%), vértigo (5%), el ojo seco (5%), aumento del lagrimeo (4%), eritema (4%), hipocalcemia (4%), la bilirrubina en sangre aumentó (1%), síncope (1%), enfermedad pulmonar intersticial (0,4%), neumonitis (0,4%), neumonitis por hipersensibilidad (0,2%), y síndrome de dificultad respiratoria aguda (0,2%).

**T capaz 12: Laboratory Abnormalities that occur in ≥ 10% of the patients in MONALEESA-3**

Los parámetros de laboratorio	KISQALI + fulvestrant			Placebo + fulvestrant		
	todos los grados	N = 483		Los grados	N = 241	
		Grado 3	Grado 4		Grado 3	Grado 4
%	%	%	%	%	%	
<b>HEMATOLOGÍA</b>						
recuento de leucocitos disminuyó	95	25	<1	26	<1	0
disminución del recuento de neutrófilos	92	46	7	21	<1	0
disminución de la hemoglobina	60	4	0	35	3	0
recuento de linfocitos disminuyó 69		14	1	35	4	<1
El recuento de plaquetas disminuyó	33	<1	1	11	0	0
<b>QUÍMICA</b>						
creatinina aumentó	sesenta y cinco	<1	<1	33	<1	0
gamma-glutamyl transferasa incrementó	52	6	1	49	8	2
Aspartato aminotransferasa aumentó	49	5	2	43	3	0
Alanina aminotransferasa aumentó	44	8	3	37	2	0
disminuyó en suero de glucosa	23	0	0	18	0	0
fósforo disminuyó	18	5	0	8	<1	0
La albúmina disminuyó	12	0	0	8	0	0

**6.2 Experiencia post-comercialización**

Los siguientes eventos adversos han sido reportados durante el uso posterior a la aprobación de KISQALI. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Desórdenes respiratorios:* La enfermedad pulmonar intersticial (ILD) / neumonitis

**7 INTERACCIONES CON LA DROGAS**

**7.1 Los fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Ribociclib**

*Los inhibidores de CYP3A4*

La coadministración de un fuerte inhibidor CYP3A4 (ritonavir) aumentó la exposición ribociclib en sujetos sanos por 3,2 veces

[*Ver Farmacología clínica (12.3)*]. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, boceprevir, claritromicina, conivaptán, zumo de pomelo, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir / ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir y voriconazol) y considerar los medicamentos concomitantes alternativos con menor potencial para la inhibición de CYP3A.

Si la coadministración de KISQALI con un fuerte inhibidor de CYP3A no se puede evitar, reducir la dosis de KISQALI a 400 mg una vez al día [ *ver Dosificación y administración (2.2)*].

Instruir a los pacientes para evitar pomelo o zumo de pomelo, que son conocidos para inhibir enzimas CYP3A del citocromo y puede incrementar la exposición a ribociclib [ *consulte Información para asesorar al paciente (17)*].

**7.2 Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ribociclib**

*Los inductores de CYP3A4*

La coadministración de un potente inductor de CYP3A4 (rifampicina) disminuyó la exposición plasmática de ribociclib en sujetos sanos en un 89% [ *ver Farmacología clínica (12.3)*]. Debe evitarse el uso concomitante de inductores del CYP3A y considerar una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

### 7.3 Efecto de KISQALI sobre otros fármacos

#### *Los sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico*

La coadministración de midazolam (un sustrato de CYP3A4 sensible) con múltiples dosis de KISQALI (400 mg) aumentó la exposición midazolam por 3,8 veces en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo [ *ver Farmacología clínica (12.3)*]. KISQALI dado a la dosis clínicamente relevante de 600 mg se prevé que aumente la AUC midazolam por 5,2 veces. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando KISQALI se administra con los sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho. La dosis de un sustrato de CYP3A sensible con un estrecho índice terapéutico, incluyendo, pero no limitado a, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, puede ser necesario reducir como ribociclib puede aumentar su exposición .

### 7.4 Los fármacos que prolongan el intervalo QT

Evitar la coadministración de KISQALI con medicamentos con un potencial conocido para prolongar QT, tales como medicamentos antiarrítmicos (incluyendo, pero no limitado a la amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol), y otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT (incluyendo, pero no limitado a, la cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil, pimozida, y ondansetrón) [ *ver Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología Clínica (12.3)*].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 El embarazo

#### Resumen de riesgos

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

No existen datos humanos disponibles que informan el riesgo asociado con las drogas. En estudios de reproducción animal, la administración de ribociclib a animales gestantes durante la organogénesis resultó en una mayor incidencia de pérdida después de la implantación y redujo los pesos fetales en ratas y una mayor incidencia de anomalías fetales en conejos a exposiciones 0,6 o 1,5 veces la exposición en seres humanos, respectivamente, en el más alto la dosis recomendada de 600 mg / día basado en AUC ( *véanse los datos*). Aconsejar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y el aborto involuntario de la población indicada es desconocida. Sin embargo, los antecedentes de riesgo de defectos de nacimiento es del 2% -4% y de aborto involuntario es del 15% -20% de los embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos.

#### Datos

##### *Los datos en animales*

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

En ratas, a 300 mg / kg / día resultó en el aumento de peso corporal materno reducida y reduce los pesos fetales acompañados por cambios esqueléticos relacionados con los pesos fetales inferiores. No hubo efectos significativos sobre la viabilidad del embrión-fetal o la morfología fetal a 50 o 300 mg / kg / día.

En conejos a dosis  $\geq 30$  mg / kg / día, hubo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y fetal incluyendo una mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticos) y el crecimiento fetal (pesos fetales inferiores). Estos hallazgos fueron reducidos / pequeños lóbulos pulmonares, recipiente adicional en la aorta descendente, recipiente adicional en el arco aórtico, ojos pequeños, hernia diafragmática, lóbulo accesorio ausente o (parcialmente) fusionado lóbulos pulmonares, reducido / pequeño lóbulo pulmonar accesorio, extra / rudimentaria 13<sup>o</sup> costillas, hueso hioides deforme, alae hueso hioides doblada, y reducción del número de falanges en el Pollex. No hubo evidencia de una mayor incidencia de mortalidad embrionaria y fetal. No hubo toxicidad maternal observada a 30 mg / kg / día.

A 300 mg / kg / día en ratas y 30 mg / kg / día en los conejos, las exposiciones sistémicas maternas (AUC) fueron de aproximadamente 0,6 y 1,5 veces, respectivamente, la exposición en pacientes con la dosis más alta recomendada de 600 mg / día.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

No se sabe si ribociclib está presente en la leche humana. No existen datos sobre los efectos de ribociclib en el lactante o en la producción de leche. Ribociclib y sus metabolitos pasan fácilmente en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes alimentados con leche materna desde KISQALI, aconsejar a las mujeres que amamantan no amamantar mientras está tomando KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

### Datos

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

## 8.3 Hembras y machos de potencial reproductivo

### Pruebas de embarazo

Con base en estudios en animales, KISQALI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ *ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con KISQALI.

### Anticoncepción

#### *Las hembras*

Con base en estudios en animales, KISQALI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ *ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Aconsejan hembras de potencial reproductivo a utilizar métodos anticonceptivos eficaces (métodos que dan como resultado tasas de embarazo de menos de 1%) durante el tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

### Esterilidad

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

## 8.4 uso pediátrico

La seguridad y eficacia de KISQALI en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

## 8.5 uso geriátrico

De 334 pacientes que recibieron KISQALI en MONALEESA-2, 150 pacientes (45%) fueron  $\geq 65$  años de edad y 35 pacientes (11%) fueron  $\geq 75$  años de edad. De 484 pacientes que recibieron KISQALI en MONALEESA-3, 226 pacientes (47%) fueron  $\geq 65$  años de edad y 65 pacientes (14%) fueron  $\geq 75$  años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de KISQALI entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

## 8.6 Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis es necesaria en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Una dosis inicial reducida de 400 mg se recomienda en **pacientes con moderada (Child-Pugh B) y grave insuficiencia hepática (Child-Pugh C) [ *ver Dosificación y administración (2.2)*]. Sobre la base de un ensayo farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib. La exposición media para ribociclib se incrementó menos de 2 veces en pacientes con moderada (relación de la media geométrica [GMR]: 1,44 para  $C_{max}$ ; 1,28 para  $AUC_{inf}$ ) y grave (GMR: 1,32 para  $C_{max}$ ; 1,29 para  $AUC_{inf}$ ) deterioro hepático [ *ver Farmacología clínica (12.3)*].**

## 8.7 Insuficiencia renal

Basado en un análisis farmacocinético de población, ningún ajuste de la dosis es necesario en pacientes con leve ( $60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2 \leq$  estimado la tasa de filtración glomerular (EGFR)  $<90 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ) o moderada ( $30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2 \leq$  eGFR  $<60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ) insuficiencia renal. Basado en un estudio insuficiencia renal en sujetos sanos y sujetos no cancerosas con insuficiencia renal grave (eGFR  $15 \text{ a } <30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ). Se recomienda una dosis inicial de 200 mg. KISQALI no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia renal grave [ *ver Dosificación y administración (2.2) y Farmacología Clínica (12.3)*].

## 10 SOBREDOSIS

Existe una experiencia limitada con los casos notificados de sobredosis con KISQALI en los seres humanos. medidas sintomáticas y de apoyo deben ser iniciadas en todos los casos de sobredosis cuando sea necesario.

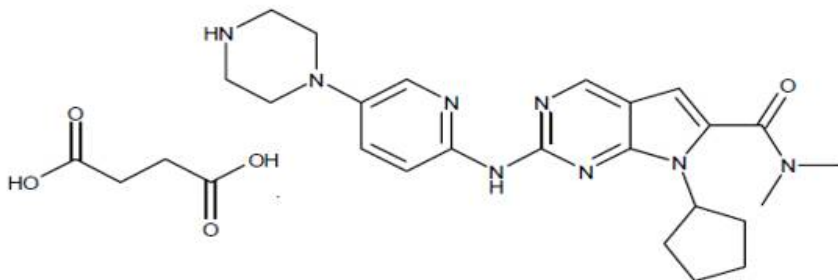
## 11 DESCRIPCIÓN

KISQALI (ribociclib) es un inhibidor de quinasa.

El nombre químico de succinato ribociclib es: ácido butanodioico-7-ciclopentil *N, N*- dimetil-2 - {[5- (piperazin-1-il) piridin-2-il] amino} -7 *H*- pirrolo [2,3- *re*] pirimidina-6-carboxamida (1/1).

succinato Ribociclib es un color amarillo claro a amarillento polvo cristalino de color marrón. La fórmula molecular para el succinato ribociclib es  $C_{23}H_{30}N_6O_4$  y el peso molecular es 552,64 g / mol ( Base libre: 434,55 g / mol).

La estructura química de ribociclib se muestra a continuación:



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

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Ribociclib es un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4 y 6. Estas quinasa se activan tras la unión a D-ciclinas y desempeñan un papel crucial en las vías que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular de señalización. El complejo ciclina D-CDK4 / 6 regula la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína retinoblastoma (pRb).

*In vitro*, ribociclib disminuye la fosforilación de pRb que conduce a la detención en la fase G1 del ciclo celular y la reducción de la proliferación celular en líneas celulares de cáncer de mama. *En vivo*, tratamiento con ribociclib agente único en un modelo de xenoinjerto de rata con células tumorales humanas dirigidas a la disminución de los volúmenes tumorales, que se correlacionaban con la inhibición de la fosforilación de pRb. En los estudios que utilizaron modelos de xenoinjerto de cáncer de mama positivos del receptor de estrógeno derivado del paciente, la combinación de ribociclib y antiestrógeno (por ejemplo, letrozol) dio como resultado la inhibición del crecimiento tumoral aumentado en comparación con cada fármaco solo. Además, la combinación de ribociclib y fulvestrant resultó en la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo receptor de estrógeno.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

ECGs triplicado en serie se recogieron después de una sola dosis y en el estado estacionario para evaluar el efecto de ribociclib en el intervalo QTcF en pacientes con cáncer avanzado. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico incluyó un total de 997 pacientes tratados con ribociclib en dosis que varían de 50 a 1200 mg. El análisis sugirió que ribociclib causa aumentos dependientes de la concentración en el intervalo QTcF. El cambio medio estimado desde la línea base en QTcF para KISQALI 600 mg en combinación con inhibidores de la aromatasa o fulvestrant era 22,0 ms (CI 90%: 20,6, 23,4) y 23,7 ms (CI 90%:

22,3, 25,1), respectivamente, y fue de 34,7 ms (CI 90%: 31,6, 37,8) en combinación con tamoxifeno en la media geométrica  $C_{max}$  en el estado estacionario [ ver Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)].

### 12.3 Farmacocinética

Ribociclib exhibió sobre-proporcionales aumentos en la exposición (concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) y área bajo la curva de concentración de tiempo (AUC)) a través del intervalo de dosis de 50 mg a 1200 mg después de ambas dosis única y dosis repetidas. Tras repetidos 600 mg administración una vez al día, en estado estacionario fue generalmente lograda después de 8 días y ribociclib acumuló con una relación de acumulación media geométrica de 2,51 (intervalo: 0,972 a 6,40).

#### Absorción

El tiempo para alcanzar  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) después de la administración ribociclib fue entre 1 y 4 horas.



**Efecto de los alimentos:** En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una dosis única de 600 mg de KISQALI comprimido recubierto con película con un alto contenido de grasa, comida alta en calorías (aproximadamente 800 a 1000 calorías con ~ 50% de calorías de grasa, ~ 35% de calorías de los carbohidratos y ~ 15% de calorías de proteína) no tuvo ningún efecto sobre la velocidad y grado de absorción de ribociclib ( $C_{max}$  GMR: 1,00; CI 90%: 0,898, 1,11;  $AUC_{inf}$  GMR: 1,06; CI 90%: 1,01, 1,12).

### Distribución

La unión de ribociclib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de aproximadamente 70% y independiente de la concentración (10 a 10 000 ng / ml). Ribociclib se distribuye por igual entre los glóbulos rojos y el plasma con una media relación en plasma con la sangre a- vivo de 1,04 en. El volumen aparente de distribución en estado estacionario ( $V_{ss} / F$ ) fue de 1,090 L basado en población de análisis PK.

### Metabolismo

***In vitro* y *en vivo* ribociclib estudios indicado sufre un extenso metabolismo hepático principalmente a través de CYP3A4 en los seres humanos.** Después de la administración oral de una dosis única de 600 mg de ribociclib radiomarcado a los seres humanos, las vías metabólicas principales para ribociclib involucrados oxidación (desalquilación, C y / o N-oxigenación, la oxidación (2H)) y combinaciones de los mismos. Fase II conjugados de Fase I ribociclib metabolitos implicados N-acetilación, sulfatación, la conjugación de cisteína, glicosilación y glucuronidación. Ribociclib fue la principal entidad de circulación derivada del fármaco en el plasma (44%). Los principales metabolitos circulantes incluyen metabolito M13 (CCI284, N-hidroxilación), M4 (LEQ803, N-desmetilación), y M1 (glucurónido secundaria), cada uno representando un estimado de 9%, 9%, y 8% de la radiactividad total, y 22 %, 20% y 18% de la exposición ribociclib.

Ribociclib se metaboliza ampliamente con fármaco inalterado representa el 17% y el 12% en las heces y la orina, respectivamente. Metabolito LEQ803 era un metabolito significativo en los excrementos y representaba aproximadamente el 14% y el 4% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente. se detectaron numerosos otros metabolitos en ambos heces y la orina en cantidades menores ( $\leq$  3% de la dosis administrada).

### Eliminación

El plasma efectiva media vida media geométrica (basado en relación de acumulación) fue 32,0 horas (63% de CV) y la media geométrica aclaramiento oral aparente ( $CL / F$ ) fue de 25,5 l / h (66% CV) en el estado estacionario en 600 mg en pacientes con cáncer avanzado. El terminal media geométrica plasma vida media aparente ( $t_{1/2}$ ) de ribociclib varió de 29,7 a 54,7 horas y media geométrica  $CL / F$  de ribociclib osciló desde 39,9 hasta 77,5 L / hr a 600 mg en todos los estudios en sujetos sanos. Ribociclib se elimina principalmente por las heces, con una pequeña contribución de la vía renal. En 6 sujetos varones sanos, después de una dosis oral única de ribociclib radiomarcado, 92% de la dosis radiactiva total administrada se recuperó en 22 días; heces fue la principal vía de excreción (69%), con 23% de la dosis recuperada en la orina.

### poblaciones específicas

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Sobre la base de un ensayo farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática, (Child-Pugh clase A) insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib. La exposición media para ribociclib se incrementó menos de 2 veces en pacientes con moderada (Child-Pugh clase B; relación de la media geométrica [GMR]: 1,44 para  $C_{max}$ ; 1,28 para  $AUC_{inf}$ ) y grave (clase C de Child-Pugh; GMR: 1,32 para  $C_{max}$ ; 1,29 para  $AUC_{inf}$ ) deterioro hepático. Basado en un análisis farmacocinético de población que incluía 160 pacientes con función hepática normal y 47 pacientes con insuficiencia hepática leve, insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib, mayor apoyo a los hallazgos del estudio de insuficiencia hepática dedicado.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

**Leve (60 ml / min / 1,73  $m_2$   $\leq$  eGFR <90 ml / min / 1,73  $m_2$ ) y moderada (30 ml / min / 1,73  $m_2$   $\leq$  eGFR <60 ml / min / 1,73  $m_2$ )** insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib basado en un análisis de farmacocinética poblacional. El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de ribociclib se evaluó en un estudio de la insuficiencia renal en sujetos no cancerosas con función renal normal (eGFR  $\geq$  90 ml / min / 1,73  $m_2$ ), insuficiencia renal grave (eGFR 15 a <30 ml / min / 1,73  $m_2$ ), y End enfermedad renal en etapa terminal (ESRD; eGFR <15 ml / min / 1,73  $m_2$ ). En sujetos con insuficiencia renal grave, el  $AUC_{inf}$  incrementado en 1,96 veces, y  $C_{max}$  incrementado en 1,51 veces en comparación con los sujetos con función renal normal.

### *Efecto de la edad, peso, sexo y raza*

Análisis PK de población mostró que hay efectos relevantes de la edad, el peso corporal, el sexo o la raza en la exposición sistémica de ribociclib clínicamente.

#### Los estudios de interacción de fármacos

**Los fármacos que afectan inhibidores CYP3A Ribociclib concentraciones plasmáticas:** Un ensayo de interacción fármaco en sujetos sanos se realizó con ritonavir (un fuerte inhibidor de CYP3A). En comparación con ribociclib solo, ritonavir (100 mg dos veces al día durante 14 días) aumentó ribociclib  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{\text{inf}}$  por 1,7 veces y 3,2 veces, respectivamente, después de una sola dosis ribociclib 400 mg.  $C_{\text{máx}}$  y AUC para LEQ803 (un metabolito prominente de LEE011, que representa menos del 10% de la exposición de los padres) disminuyó en un 96% y 98%, respectivamente. Un inhibidor de CYP3A4 moderada (eritromicina) se prevé que aumente ribociclib  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de 1,3 veces y 1,9 veces, respectivamente.

**Los inductores de CYP3A:** Un ensayo de interacción fármaco en sujetos sanos se realizó con rifampicina (un potente inductor de CYP3A4). En comparación con ribociclib solo, rifampicina (600 mg al día durante 14 días) disminuyó ribociclib  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{\text{inf}}$  por 81% y 89%, respectivamente, después de una sola dosis ribociclib 600 mg. LEQ803  $C_{\text{máx}}$  aumento de 1,7 veces y la  $AUC_{\text{inf}}$  disminuido en un 27%, respectivamente. Un inductor de CYP3A moderada (efavirenz) se predice para disminuir ribociclib  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de 37% y 60%, respectivamente.

**Los medicamentos que se ven afectados por KISQALI CYP3A4 y CYP1A2 Sustratos:** Un ensayo de interacción fármaco en sujetos sanos se realizó como un estudio de cóctel con midazolam (sustrato de CYP3A4 sensible) y cafeína (sustrato CYP1A2 y minúsculas). En comparación con midazolam y cafeína por sí sola, dosis múltiples de ribociclib (400 mg una vez al día durante 8 días) aumentó midazolam  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{\text{inf}}$  por 2,1- veces y 3,8 veces, respectivamente. La administración de ribociclib a 600 mg una vez al día se prevé que aumente midazolam  $C_{\text{máx}}$

y el AUC de 2,4 veces y 5,2 veces, respectivamente. El efecto de dosis múltiples de 400 mg ribociclib la cafeína fue mínima, con  $C_{\text{máx}}$  disminuido en un 10% y el  $AUC_{\text{inf}}$  aumentado ligeramente en un 20%. Sólo los efectos inhibidores débiles sobre sustratos CYP1A2 se prevé en dosis una vez al día 600 mg ribociclib.

**Gástricos que eleva el pH agentes:** La coadministración de ribociclib con fármacos que elevan el pH gástrico no se evaluó en un ensayo clínico; sin embargo, alterado absorción ribociclib no se identificó en un análisis PK población y no se predijo usando modelos de PK basados fisiología.

**letrozol:** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y el análisis de farmacocinética poblacional indican ninguna interacción de drogas entre ribociclib y letrozol tras la coadministración de los medicamentos.

**anastrozol:** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama no indicaron ninguna interacción de fármacos clínicamente relevante entre ribociclib y anastrozol tras la coadministración de los medicamentos.

**exemestano:** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama no indicaron ninguna interacción de fármacos clínicamente relevante entre ribociclib y exemestano tras la coadministración de los medicamentos.

**fulvestrant:** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de fulvestrant ribociclib tras la coadministración de las drogas.

**tamoxifeno:** KISQALI no está indicado para su uso concomitante con tamoxifeno. Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indica que el tamoxifeno  $C_{\text{máx}}$  y AUC aumentó aproximadamente 2 veces tras la coadministración de 600 mg ribociclib.

Los estudios *in vitro*

**Efecto de ribociclib en CYP Enzimas:** *In vitro*, ribociclib era un inhibidor reversible de CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4 / 5 y un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4 / 5, en concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro* evaluaciones indicado que KISQALI no tiene potencial para inhibir las actividades de CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y a concentraciones clínicamente relevantes. No tiene ningún potencial para la inhibición dependiente del tiempo de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y, y no la inducción de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

**Efecto de ribociclib en Transportadores:** *In vitro* evaluaciones indicado que KISQALI tiene un bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores de fármacos P-gp, OATP1B1 / B3, OCT1, MATEK2 a concentraciones clínicamente relevantes. KISQALI puede inhibir BCRP, OCT2, Mate1, y BSEP humano a concentraciones clínicamente relevantes.

**Efecto de Transporte a ribociclib:** Residencia en *in vitro* datos, P-gp y transporte mediado por BCRP son poco probable que afectan el grado de absorción oral de ribociclib a dosis terapéuticas. Ribociclib no es un sustrato para los transportadores de la captación hepática OATP1B1 / 1B3 o OCT-1 *in vitro*.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis con ribociclib. Ribociclib no fue mutagénico en una *in vitro* de mutación inversa bacteriana (Ames) o clastogénico en una *in vitro* ensayo humano de linfocitos de aberraciones cromosómicas o un *en vivo* ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, las ratas hembras recibieron dosis orales de ribociclib durante 14 días antes del apareamiento y durante la primera semana de embarazo. Ribociclib no afectó a la función reproductora, la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano a dosis de hasta 300 mg / kg / día (aproximadamente 0,6 veces la exposición clínica en pacientes con la dosis más alta recomendada de 600 mg / día basado en AUC).

Un estudio de fertilidad en ratas macho no se ha realizado con ribociclib. En estudios de toxicidad de dosis repetidas con la administración oral de ribociclib al día durante 3 semanas en / 1 semana de descanso en ratas hasta duración de 26 semanas y los perros de hasta 39 semanas de duración, se informó de cambios atróficos en los testículos. Hallazgos incluyen degeneración del epitelio seminífero tubular en los testículos y hipospermia y restos celulares luminal en los epidídimos de ratas y perros y vacuolización de los epitelios en los epidídimos de ratas. Estos hallazgos se observaron a dosis  $\geq 75$  mg / kg en ratas y  $\geq 1$  mg / kg en perros que resultaron en exposiciones sistémicas que eran 1,4 y 0,03 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada más alta de 600 mg / día basado en AUC, respectivamente.

### 13.2 Toxicología y / o farmacología

*En vivo* estudios de seguridad cardiaca en perros demostraron dosis y la concentración relacionados prolongación del intervalo QTc a una exposición similar a los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 600 mg. Hay un potencial para inducir la incidencia de contracciones ventriculares prematuras (PVC) a exposiciones elevadas (aproximadamente 5 veces la esperada C clínico<sub>max</sub>).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### **MONALEESA-2: KISQALI en combinación con letrozol**

*Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo HR-positivo para la terapia inicial en base endocrina*

MONALEESA-2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico clínico de KISQALI más letrozol versus placebo más letrozol realizado en mujeres posmenopáusicas con, cáncer de mama HR-positivo HER2-negativo avanzado que recibieron ningún tratamiento previo para avanzados enfermedad.

Un total de 668 pacientes fueron asignados al azar para recibir ya sea KISQALI más letrozol (n = 334) o placebo más letrozol (n = 334), estratificados de acuerdo a la presencia de hígado y / o metástasis de pulmón. Letrozol 2,5 mg se administra por vía oral una vez al día durante 28 días, ya sea con KISQALI 600 mg o placebo por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguido por 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medida de resultado principal de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (PFS), utilizando criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos v1.1 (RECIST).

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

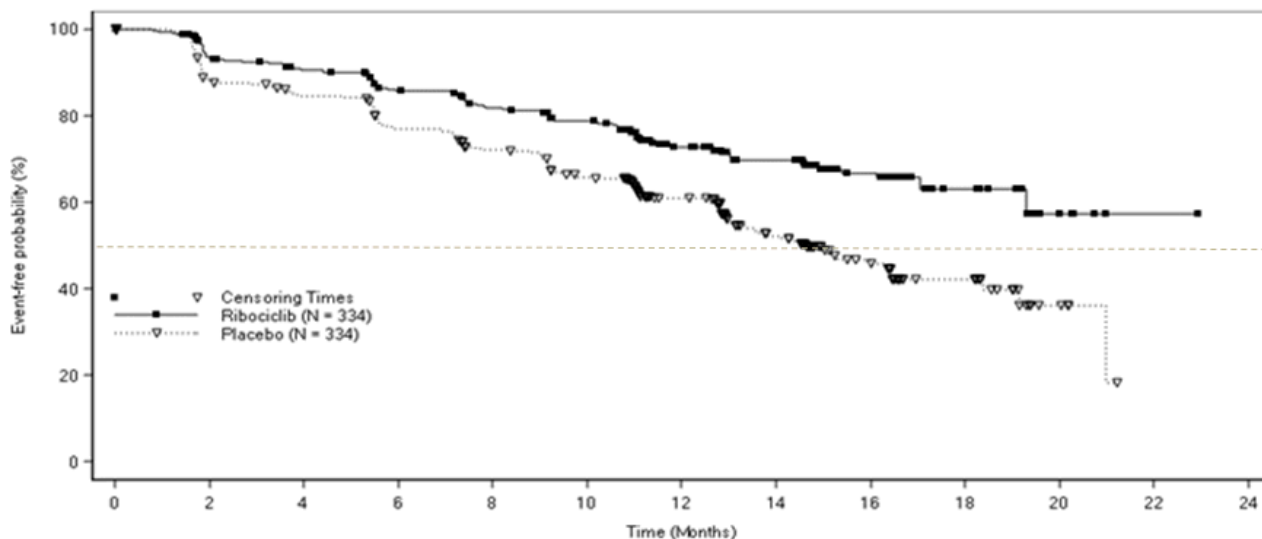
Los resultados de eficacia de MONALEESA-2 se resumen en la Tabla 13 y la Figura 1. Los resultados mostrados son de un análisis de eficacia intermedio planificado pre- de PFS. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes de adyuvante antes o quimioterapia neoadyuvante o terapias hormonales, el hígado y / o la participación de pulmón, y enfermedad metastásica ósea solamente. La evaluación de la SSP en base a una revisión radiológica central independiente cegado fue consistente con la evaluación del investigador. En el momento del análisis de la SSP, el 6,5% de los pacientes había muerto, y datos de supervivencia global eran inmaduros.

**Tabla 13: Resultados de eficacia - MONALEESA-2 (En Evaluación investigador, Intención de ♦ Tratar Población)**

	KISQALI + letrozol	Placebo + letrozol
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>
Eventos (%)	93 (27.8)	150 (44.9)
La mediana (meses, IC del 95%)	NR (19,3 - NR)	14,7 (13,0 - 16.5)
Cociente de riesgos (95% CI)	0,556 (0,429-0,720)	
p-valor	<0,0001 <sup>una</sup>	
<b>Tasa de respuesta global</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 245</b>
Los pacientes con enfermedad medible (95% CI)	52.7 (46.6, 58.9)	37.1 (31.1, 43.2)

<sup>una</sup> p-valor estimado de log-rank test unilateral. = No alcanzó NR.

**Figura 1** Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión - MONALEESA-2 (población por intención de tratar)



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

*Pre / pacientes perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo HR-positivo para la terapia inicial en base endocrina*

MONALEESA-7 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de KISQALI más o bien un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (NSAI) o tamoxifeno y goserelina vs. placebo más bien una NSAI o tamoxifeno y goserelina realizado en pre mujeres / perimenopáusicas con HR-positivo,, cáncer de mama avanzado HER2 negativo que no recibieron la terapia endocrina previo para la enfermedad avanzada.

Un total de 672 pacientes fueron aleatorizados para recibir KISQALI más NSAI o tamoxifeno más goserelina (n = 335) o placebo más NSAI o tamoxifeno más goserelina (n = 337), estratificados de acuerdo a la presencia de metástasis en el hígado y / o de los pulmones, la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y endocrino socio de combinación (tamoxifeno y goserelina frente a NSAI y goserelina). se les dio NSAI (letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg) o tamoxifeno 20 mg por vía oral una vez al día en un horario diario continuo, goserelina se administró como una inyección sub-cutánea en el día 1 de cada ciclo de 28 días, ya sea con KISQALI 600 mg o placebo por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguido por 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

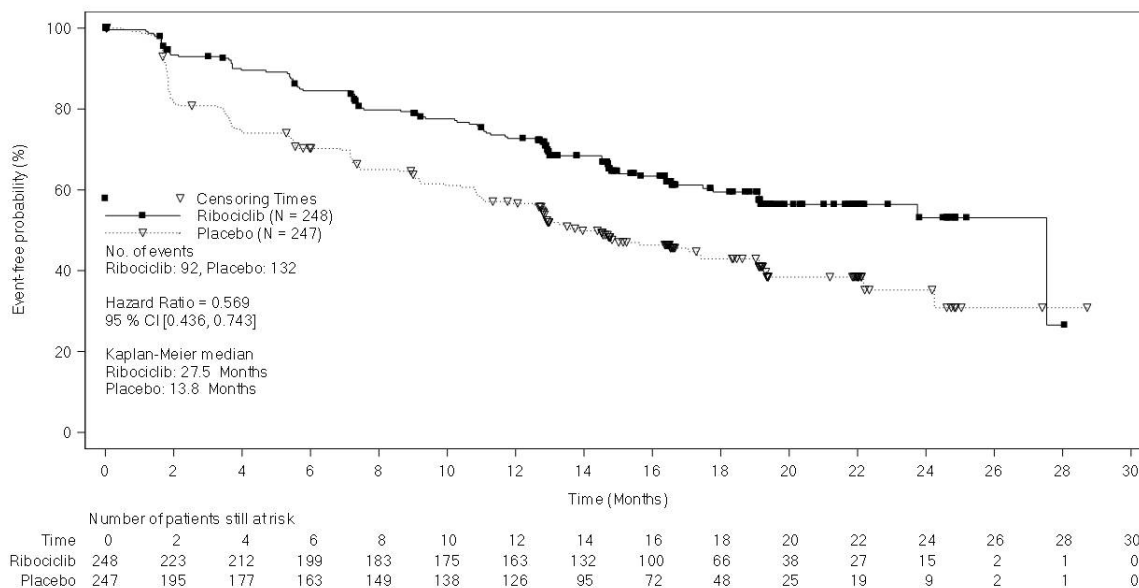
Los pacientes inscritos en MONALEESA-7 tenían una edad media de 44 años (intervalo de 25 a 58) y eran principalmente de raza caucásica (58%), Asia (29%), o Negro (3%). Casi todos los pacientes (99%) tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. De los 672 pacientes, el 33% habían recibido quimioterapia en el adyuvante vs. 18% en el entorno neoadyuvante y 40% habían recibido terapia endocrina en el vs. adyuvante 0,7% en el ajuste antes de la entrada en el estudio neoadyuvante. El cuarenta por ciento (40%) de los **pacientes tenían *de novo* enfermedad metastásica, 24% tienen hueso única enfermedad, y el 57% tenían enfermedad visceral. Demografía y características de la enfermedad** basales fueron equilibrada y comparable entre los brazos de estudio, y socio de combinación endocrino. Los resultados de eficacia de un análisis de subgrupos pre-especificado de 495 pacientes que habían recibido KISQALI o placebo con NSAI más goserelina se resumen en la Tabla 14 y la Figura 2. De conformidad resultados se observaron en los subgrupos factor de estratificación de sitio de la enfermedad y la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. datos de supervivencia global eran inmaduros con un 13% de muertes.

**Tabla 14: Resultados de eficacia - MONALEESA-7 (NSAI, evaluación del investigador)**

	KISQALI + + NSAI goserelina	Placebo + + NSAI goserelina
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>
Eventos (n,%)	92 (37,1%)	132 (53,4%)
La mediana (meses, IC del 95%)	27,5 (19,1, NR)	13.8 (12.6, 17.4)
Cociente de riesgos (95% CI)	0.569 (0.436, 0.743)	
<b>En general, la tasa de respuesta *</b>	<b>N = 192</b>	<b>N = 199</b>
Los pacientes con enfermedad medible (95% CI)	50.5 (43.4, 57.6)	36.2 (29.5, 42.9)

= No alcanzó NR.  
\* Basándose en las respuestas confirmadas.

**Figura 2 Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión - MONALEESA-7 (NSAI, la evaluación del investigador)**



**MONALEESA-3: KISQALI en combinación con fulvestrant**

Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo HR-positivo para la terapia basada endocrino inicial o después de la progresión de la enfermedad en la terapia endocrina

MONALEESA-3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de ribociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, el cáncer de mama avanzado que han recibido ninguna o sólo una línea de tratamiento endocrino antes .

Un total de 726 pacientes fueron asignados al azar en una relación 2: 1 para recibir KISQALI 600 mg y fulvestrant (n = 484) o placebo y fulvestrant (n = 242), estratificados de acuerdo a la presencia de hígado y / o metástasis de pulmón y endocrino antes terapia para la enfermedad avanzada o metastásica. El fulvestrant 500 mg se administra por vía intramuscular en los días 1, 15, 29, y una vez al mes a partir de entonces, ya sea con KISQALI 600 mg o placebo administrado por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguido por 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medida de resultado principal de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (PFS), utilizando criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos v1.1 (RECIST). Los pacientes incluidos en este estudio tenían una edad media de 63 años (31 Intervalo a 89). De los pacientes incluidos, el 47% eran mayores de 65 años, incluyendo el 14% mayores de 75 años y mayores. Los pacientes incluidos eran principalmente de raza caucásica (85%), Asia (9%), y Negro (0,7%). Casi todos los pacientes (99,7%) tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. En primer lugar y los pacientes de segunda línea se inscribieron en este estudio (de los cuales tenía un 19% de novo enfermedad metastásica). Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes habían recibido quimioterapia en el adyuvante vs. 13% en el entorno neoadyuvante y 59% habían recibido terapia endocrina en el adyuvante vs. 1% en el neoadyuvante ajuste antes de la entrada en el estudio. Veintiún por ciento (21%) de los pacientes tenían único hueso enfermedad y el 61% tenían enfermedad visceral. Demografía y características de la enfermedad basales fueron equilibrada y comparable entre los brazos de estudio.

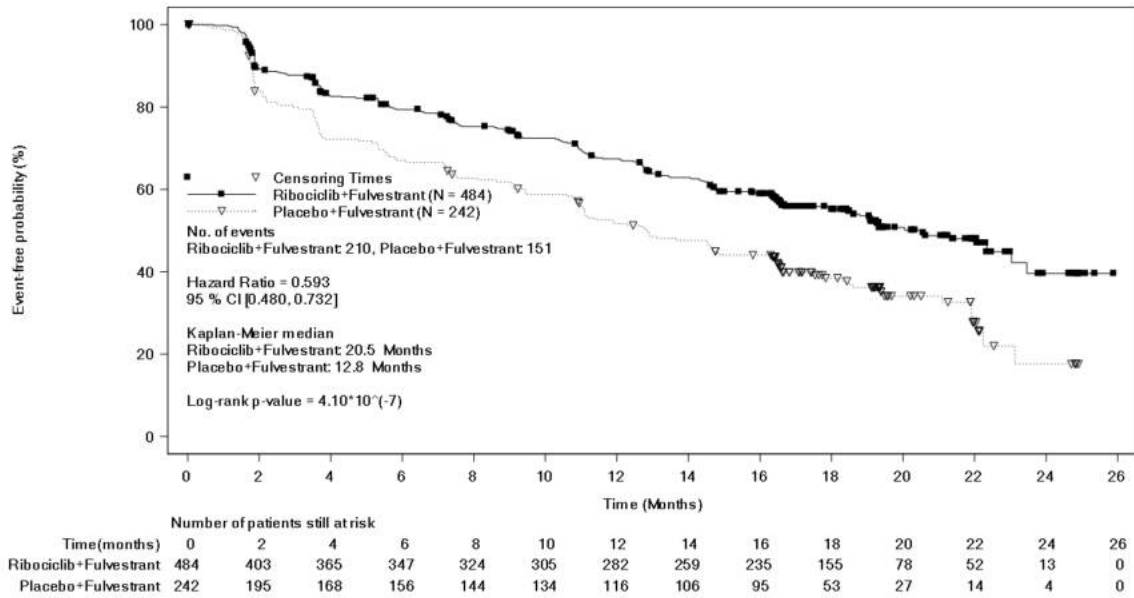
Los resultados de eficacia de MONALEESA-3 se resumen en la Tabla se observaron 15 y la Figura 3. Los resultados consistentes en subgrupos factor de estratificación de sitio de la enfermedad y el tratamiento endocrino previo para la enfermedad avanzada. En el momento del análisis de la SSP, el 17% de los pacientes había muerto, y datos de supervivencia global eran inmaduros.

**Tabla 15: Resultados de eficacia - MONALEESA-3 (En Evaluación vestigator, Intención de ♦ Tratar Población)**

	<b>KISQALI + fulvestrant</b>	<b>Placebo + fulvestrant</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	<b>N = 484</b>	<b>N = 242</b>
Eventos (n,%)	210 (43,4%)	151 (62,4%)
La mediana (meses, IC del 95%)	20.5 (18.5, 23.5)	12.8 (10.9, 16.3)
Cociente de riesgos (95% CI)	0,593 (0,480-0,732)	
<b>p-valor</b> <sup>una</sup>	<b>&lt;0,0001</b>	
<b>En general, la tasa de respuesta *</b>	<b>N = 379</b>	<b>N = 181</b>
Los pacientes con enfermedad medible (95% CI)	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)
<sup>una</sup> p-valor se obtiene de la unilateral log-rank.		
* Basándose en las respuestas confirmadas.		

figura 3

Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión - MONALEESA-3 (evaluación del investigador)



dieciséis **PRESENTACIÓN / almacenamiento y la manipulación Tablets**

**KISQALI (ribociclib)**

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

violeta Light grisáceo, redondo, curvado con borde biselado, marcado con “RIC” en una cara y “NVR” en el otro lado; disponible en:

Paquete de ampolla (21 tabletas) - cada paquete de ampolla contiene 21 tabletas (200 mg por tableta) (600 mg de dosis diaria) recipiente exterior - 3  
 paquetes de ampolla por contenedor exterior NDC 0078-0874-63

Paquete de ampolla (14 tabletas) - cada paquete de ampolla contiene 14 tabletas (200 mg por tableta) (400 mg de dosis diaria) recipiente exterior - 3  
 Ampollas paquetes por contenedor exterior NDC 0078-0867-42

Paquete de ampolla (21 tabletas) - cada paquete de ampolla contiene 21 tabletas (200 mg por tableta) (200 mg de dosis diaria) recipiente exterior - 1  
 Paquete de ampolla por contenedor exterior NDC 0078-0860-01

**Almacenar a 20.° C a 25 ° C (68.° F a 77 ° F). Almacenar en el envase original.**

**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

Aconsejar al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información del paciente).

*Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis*

Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente síntomas respiratorios nuevos o que empeoran [ *ver Advertencias y precauciones (5.1)*]. *La prolongación del intervalo QT*

Informar a los pacientes de los signos y síntomas de la prolongación del intervalo QT. Aconsejar a los pacientes a comunicarse con su proveedor de atención médica de inmediato en busca de signos o síntomas de prolongación del intervalo QT [ *ver Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*]. *La toxicidad hepatobiliar*

Informar a los pacientes de los signos y síntomas de toxicidad hepatobiliar. Aconsejar a los pacientes a comunicarse con su proveedor de atención médica de inmediato en busca de signos o síntomas de toxicidad hepatobiliar [ *ver Advertencias y precauciones (5.4)*]. *neutropenia*

Aconsejar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar neutropenia y para comunicarse inmediatamente con su proveedor de atención médica en caso de que desarrollen una fiebre, particularmente en asociación con cualquier sugerencia de la infección [ *ver Advertencias y precauciones (5.5)*]. *La toxicidad embriofetal*

Asesorar a las mujeres de la capacidad de reproducción del riesgo potencial para el feto y para utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis. Asesorar a las mujeres a ponerse en contacto con su proveedor de atención médica si se quedan embarazadas, o si se sospecha de embarazo, durante el tratamiento con KISQALI [ *ver Advertencias y precauciones (5.6) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*]. *Lactancia*

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

- Informar a los pacientes a evitar la toronja o jugo de toronja mientras esté tomando KISQALI [ *ver Interacciones farmacológicas (7.1)*].
- Informar a los pacientes para evitar fuertes inhibidores del CYP3A, inductores potentes del CYP3A, y fármacos que prolongan el intervalo QT [ *ver Interacciones farmacológicas (7.1, 7.2, 7.4)*]. *dosificación*
- Instruir a los pacientes a tomar las dosis de KISQALI aproximadamente a la misma hora todos los días y de tragar entero (no mastique, aplaste, o dividir ellos antes de tragar) [ *ver Dosificación y administración (2.1)*].
- Si paciente vomita o se salta una dosis, aconsejar al paciente que tome la siguiente dosis prescrita a la hora habitual [ *ver Dosificación y administración (2.1)*].
- Informe al paciente que KISQALI puede tomarse con o sin comida [ *ver Dosificación y administración (2.1)*].

Distribuido por:

Novartis Pharmaceuticals Corporation East

Hanover, New Jersey 07936 © Novartis

T2019-101



## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

**KISQALI**® (kis Kah' Lee)

(Ribociclib)

tabletas

**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KISQALI? KISQALI puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:**

- **Los problemas pulmonares.** KISQALI puede causar inflamación severa o que amenaza la vida de los pulmones durante el tratamiento que pueden conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si usted tiene algún síntoma nuevo o que empeora, como:
  - o dificultad para respirar o falta de aliento
  - o tos con o sin moco
  - o Dolor de pecho
- **problemas con el ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT).** KISQALI puede causar un problema cardíaco conocido como prolongación del intervalo QT. Esta condición puede causar un ritmo cardíaco anormal y puede conducir a la muerte. Su médico debe controlar su corazón y hacer análisis de sangre antes y durante el tratamiento con KISQALI. Informe a su médico de inmediato si usted tiene un cambio en los latidos del corazón (un latido del corazón rápido o irregular), o si se siente mareado o débil.
- **Los problemas del hígado.** KISQALI puede causar problemas hepáticos graves. Su médico debe realizar análisis de sangre para comprobar su hígado antes y durante el tratamiento con KISQALI. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos:
  - coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia)
  - pérdida de apetito
  - oscuro o marrón orina (del color del té)
  - dolor en la parte superior derecha de su área del estómago (abdomen)
  - sentirse muy cansado
  - sangrado o magulladuras más fácilmente de lo normal
- **Los recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia).** Los recuentos bajos de glóbulos blancos son muy comunes cuando se toma KISQALI y puede dar lugar a infecciones que pueden ser graves. Su profesional de la salud debe verificar su cuenta de glóbulos blancos antes y durante el tratamiento con KISQALI. Informe a su médico de inmediato si usted tiene signos y síntomas de los recuentos bajos de glóbulos blancos o infecciones, como fiebre y escalofríos.
- Su profesional médico le puede decir que disminuya la dosis, de manera temporal o detener por completo dejar de tomar KISQALI si presenta ciertos efectos secundarios graves durante el tratamiento con KISQALI. Ver **“¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KISQALI?”** para obtener más información sobre los efectos secundarios.

**¿Cuál es KISQALI?**

KISQALI es un medicamento utilizado en combinación con:

- un inhibidor de aromataasa para el tratamiento de pre / perimenopáusicas o mujeres postmenopáusicas con receptor de hormona (HR) Factor de -positivo, de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2) cáncer de mama-negativos que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metástasis), ya que la primera endocrino terapia basada; o
- fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HER2-negativo-positivo HR como la primera terapia basada endocrino o con la progresión de la enfermedad tras la terapia endocrina. No se sabe si KISQALI es segura y eficaz en niños.

**¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar KISQALI? Antes de tomar KISQALI,**

**informe a su profesional médico si:**

- tienen cualquier problema del corazón, incluyendo insuficiencia cardíaca, latidos irregulares del corazón, y prolongación del intervalo QT
- alguna vez ha tenido un ataque al corazón
- tener un ritmo cardíaco lento (bradicardia)
- tener problemas con la cantidad de potasio, calcio, fósforo o magnesio en la sangre
- tiene fiebre, escalofríos, o cualesquiera otros signos o síntomas de infección
- tener problemas en el hígado
- tiene cualquier otra condición médica
- está embarazada o planea quedar embarazada. KISQALI puede dañar al feto.
  - o Si usted es capaz de quedar embarazada, su médico debe hacer una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con KISQALI.
  - o Las mujeres que son capaces de quedar embarazadas y que toman KISQALI debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 semanas después de la última dosis de KISQALI.
  - o Hable con su médico acerca de los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted durante este tiempo.
  - o Si queda embarazada o cree que está embarazada, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.
- en período de lactancia o un plan para amamantar. No se sabe si KISQALI pasa a la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento con KISQALI y durante al menos 3 semanas después de la última dosis de KISQALI.

**Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma,** incluyendo la prescripción y medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas. KISQALI y otros medicamentos pueden afectar a cada uno otros efectos secundarios que provocan. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrar su profesional médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

### ¿Cómo debo tomar KISQALI?

- Tome KISQALI exactamente como su médico le indica.
- No cambie su dosis o deje de tomar KISQALI a menos que su profesional médico le indique.
- Tome KISQALI cada día aproximadamente a la misma hora, preferiblemente por la mañana.
- Usted puede tomar KISQALI con o sin alimentos.
- Swallow KISQALI comprimidos enteros. No mastique, aplaste o tabletas KISQALI divididas antes de tragarlas.
- No tome ninguna pastilla KISQALI que están rotas, fisuradas o que estén dañados. Si se olvida una dosis de KISQALI o vomitar después de tomar una dosis de KISQALI, no tome otra dosis en ese día. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si se toman en exceso KISQALI, llame a su médico de inmediato o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano.
- Informe a su médico si usted es pre o perimenopáusicas.

### ¿Qué debo evitar mientras tomo KISQALI?

- Evitar el consumo de toronja y beber zumo de pomelo durante el tratamiento con KISQALI ya que pueden aumentar la cantidad de KISQALI en su sangre.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KISQALI? KISQALI puede

causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- Ver " **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KISQALI "Los efectos secundarios más**

**comunes de KISQALI incluyen?:**

- |                   |                 |               |                      |
|-------------------|-----------------|---------------|----------------------|
| • neutropenia     | • náusea        | • infecciones | • fatiga             |
| • Diarrea         | • leucopenia    | • vómitos     | • pérdida de cabello |
| • dolor de cabeza | • estreñimiento | • erupción    | • tos                |

KISQALI puede causar problemas de fertilidad si eres hombre y tomar KISQALI. Esto puede afectar su capacidad de engendrar un hijo. Hable con su proveedor de atención médica si esto es una preocupación para usted.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de KISQALI. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico. Llame a su médico para consejo médico sobre efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo guardar KISQALI?

- KISQALI tienda a 68 ° F a 77 ° F (20 ° C a 25 ° C).
- Mantenga KISQALI en el envase original.

### Mantenga KISQALI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Información

#### general sobre el uso seguro y eficaz de KISQALI.

Los medicamentos se prescriben a veces para fines distintos a los que están incluidos en un folleto de información del paciente. No utilice KISQALI para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé KISQALI a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Se puede hacerles daño. Puede pedir a su farmacéutico o profesional de la salud para obtener más información sobre KISQALI que está escrita para los profesionales de la salud.

### ¿Cuáles son los ingredientes de KISQALI?

**Ingrediente activo:** ribociclib

**Ingredientes inactivos:** dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. La película de recubrimiento contiene hierro negro, óxido de hierro rojo, lecitina (de soja), alcohol de polivinilo (parcialmente hidrolizado), talco, dióxido de titanio, y goma de xantano.

Distribuido por:

Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover,

New Jersey 07936 © Novartis T2019-102

Para obtener más información, visite [www.KISQALI.COM](http://www.KISQALI.COM) o llame al 1-844-KISQALI (1-844-547-7254). Esta información del paciente ha