

Departamento de Registro Farmacéutico

KISQALI (ribociclib)
200 mg, comprimidos recubiertos

Folleto de información al Profesional

Versión 2.5

AVISO

La Información Básica para la Prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información Básica sobre la Seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 9 de mayo de 2022
N.º de referencia (SLC): 2022-PSB/GLC-1273-s
Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 Marcas comerciales

KISQALI® 200 mg, comprimidos recubiertos.

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos de 200 mg

Comprimidos de color violeta grisáceo claro, no ranurados, 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 contiene 200 mg de ribociclib (en forma de succinato de ribociclib).

Excipientes

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, hiprolosa de baja sustitución, crospovidona (tipo A), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Material de recubrimiento: Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado); dióxido de titanio; óxido de hierro negro; óxido de hierro rojo; talco; lecitina (de soja); goma xantana.f

La información puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

Kisqali® (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama (localmente) avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) en combinación con un inhibidor de la aromatasas o fulvestrant

En las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, o en los varones, el tratamiento endocrino se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

4 Posología y administración

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

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (tres 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 8 Interacciones).

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromataasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

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

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

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

Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 4-1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 4-1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

| | Kisqali | |
|-------------------------------|-----------|-------------------------|
| | Dosis | Número de comprimidos |
| Dosis inicial | 600 mg/d | 3 comprimidos de 200 mg |
| Primera reducción de la dosis | 400 mg/d | 2 comprimidos de 200 mg |
| Segunda reducción de la dosis | 200 mg/d* | 1 comprimido de 200 mg |

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

En las Tablas 4-2, 4-3, 4-4, 4-5 y 4-6 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 determinados eventos adversos. 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 6 Advertencias y precauciones y 7 Reacciones adversas).

Tabla 4-2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia

| Neutropenia | Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm ³ a <LIN) | Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³) | Neutropenia febril* de grado 3 | Grado 4 (CAN <500/mm ³) |
|--|---|---|--|--|
| | No es necesario adaptar la dosis. | Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado ≤2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. | Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. | Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. |
| Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. | | | | |

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

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

Tabla 4-3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

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

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

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

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

*Inicio = antes de administrar el tratamiento.

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

Tabla 4-4 Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT

| | |
|--------------------------------|---|
| 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 nivel de dosis inmediatamente inferior 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 es >500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan 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> |

Antes de iniciar el tratamiento, es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.

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.

En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.

Tabla 4-5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la EPI/neumonitis

| EPI/neumonitis | Grado 1 (asintomática) | Grado 2 (sintomática) | Grado 3 o 4 (severa) |
|-----------------------|--|--|------------------------------------|
| | No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. | Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea \leq 1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*. | Retire el tratamiento con Kisqali. |

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

*Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.

EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 4-6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

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

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

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

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasas, del fulvestrant o del agonista de la LHRH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones, 8 Interacciones y 11 Farmacología clínica).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa (véase el apartado 11 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 pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C 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 11 Farmacología clínica).

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasas, del fulvestrant o del agonista de la LHRH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricas

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

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

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.

5 Contraindicaciones

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

6 Advertencias y precauciones

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de neutrófilos (según los análisis de sangre) en el 62,0% de las pacientes que recibieron Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III

Entre las pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado < 3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado 7 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 4-2 (véase el apartado 4 Posología y administración).

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de

dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (CAN $< 1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $> 38,3\text{ }^\circ\text{C}$ o fiebre $> 38\text{ }^\circ\text{C}$ durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (11,2% frente al 1,7%) y de la AST (7,8% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 0,2%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (véase el apartado 7 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 de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 21 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

Se han registrado aumentos concomitantes de la ALT o la AST $> 3 \times \text{LSN}$ y de la bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$, con cifras normales de fosfatasa alcalina y sin colestasis en 6 pacientes (4 en el estudio A2301, cuyas cifras se normalizaron en 154 días; y en 2 en el estudio F2301, cuyas cifras se normalizaron en 121 y 532 días, respectivamente, tras la retirada de Kisqali. No se notificó ningún caso en el estudio E2301).

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 4-3 (véase el apartado 4 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.

A continuación se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento de la toxicidad hepatobiliar.

- Para las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT respecto a los valores iniciales (es decir, anteriores al inicio del tratamiento) sin aumento de la bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$ no

es preciso ajustar la dosis de Kisqali si presentan una elevación de grado 1 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $>LSN$ y $3 \times LSN$).

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

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

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

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 15 pacientes (1,4%) tenían un intervalo QTcF >500 ms después de la visita inicial y 61 pacientes (5,8%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado 11 Farmacología clínica). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib más un INEA.

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 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con 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 4 Posología y administración, 8 Interacciones y 11 Farmacología clínica). Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4-4 (véanse los apartados 4 Posología y administración, 7 Reacciones adversas y 11 Farmacología clínica).

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >480 ms:

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

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >500 ms, además de repetirse el ECG:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior (véanse los apartados 4 Posología y administración, 7 Reacciones adversas y 11 Farmacología clínica).

Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF superior a 500 ms o el intervalo QTcF se ha prolongado más de 60 ms respecto al inicial y también se observan taquicardia helicoidal o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, incluidas notificaciones de casos mortales. En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-INEA] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis (de cualquier grado, 0,6% frente al 0,4%) en los grupos tratados con Kisqali y placebo, respectivamente, sin eventos de grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento. Desde la comercialización de Kisqali se han observado casos adicionales de EPI/neumonitis (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Según la severidad de la EPI/neumonitis, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 4-5 (véase el apartado 4 Posología y administración).

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de EPI/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali (véase el apartado 4 Posología y administración).

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino ($N = 582$ en combinación con un inhibidor de la aromatasas y $N = 483$ en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 [grupo del INEA],

MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición al tratamiento en estudio en el conjunto de los estudios de fase III fue de 19,2 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró ≥ 12 meses .

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 39,5% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y en el 4,3% de las tratadas con el placebo.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 8,7% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y el 3,1% de las que recibieron placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación.

Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (4,5%), AST aumentada (2,5%) y vómitos (1,1%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 22 (2,1%) pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron tres casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en un caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en dos casos (0,2%) y muerte súbita (en una paciente que presentaba hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambas notificadas 10 días antes del evento) en un caso (0,1%)

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de $\geq 20\%$ y mayor que la frecuencia obtenida con el placebo) fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga (cansancio), diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de $\geq 2\%$ y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga (cansancio), hipofosfatemia y vómitos

Además, se evaluó la seguridad de Kisqali en combinación con letrozol en varones ($n = 39$) en un estudio clínico multicéntrico y sin enmascaramiento (COMPLEMENT-1) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de HER2 que no habían recibido hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada. La mediana de duración de la exposición a Kisqali fue de 20,8 meses (intervalo: de 0,5 a 30,6 meses).

Las reacciones adversas observadas en varones tratados con Kisqali + letrozol y goserelina o leuprolida fueron similares a las observadas en mujeres tratadas con Kisqali + tratamiento endocrino.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7-1) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

| Reacciones adversas | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|--|---|--|---|--|---|
| Infecciones e infestaciones | | | | | |
| Infecciones ¹ | 502 (47,1) | 282 (34,5) | 49 (4,6) | 12 (1,5) | Muy frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | |
| Neutropenia | 803 (75,4) | 54 (6,6) | 662 (62,2) | 18 (2,2) | Muy frecuente |
| Leucopenia | 350 (32,9) | 27 (3,3) | 184 (17,3) | 5 (0,6) | Muy frecuente |
| Anemia | 228 (21,4) | 69 (8,4) | 41 (3,8) | 18 (2,2) | Muy frecuente |
| Linfopenia | 124 (11,6) | 21 (2,6) | 67 (6,3) | 8 (1,0) | Muy frecuente |
| Trombocitopenia | 105 (9,9) | 15 (1,8) | 9 (0,8) | 2 (0,2) | Frecuente |
| Neutropenia febril | 18 (1,7) | 2 (0,2) | 17 (1,6) | 2 (0,2) | Frecuente |
| Trastornos oculares | | | | | |
| Lagrimeo aumentado | 77 (7,2) | 11 (1,3) | 0 | 0 | Frecuente |
| Ojo seco | 64 (6,0) | 24 (2,9) | 0 | 0 | Frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |
| Apetito disminuido | 182 (17,1) | 110 (13,4) | 6 (0,6) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Hipocalcemia | 50 (4,7) | 14 (1,7) | 12 (1,1) | 0 | Frecuente |
| Hipopotasemia | 44 (4,1) | 23 (2,8) | 16 (1,5) | 6 (0,7) | Frecuente |
| Hipofosfatemia | 35 (3,3) | 12 (1,5) | 22 (2,1) | 7 (0,9) | Frecuente |

| Reacciones adversas | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|---|--|---|--|---|--|
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | |
| Cefalea | 290 (27,2) | 191 (23,3) | 7 (0,7) | 5 (0,6) | Muy frecuente |
| Mareo | 149 (14,0) | 93 (11,4) | 2 (0,2) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Vértigo | 64 (6,0) | 14 (1,7) | 2 (0,2) | 0 | Frecuente |
| Trastornos cardíacos | | | | | |
| Síncope | 25 (2,3) | 13 (1,6) | 18 (1,7) | 8 (1,0) | Frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | |
| Tos | 258 (24,2) | 152 (18,6) | 0 | 0 | Muy frecuente |
| Disnea | 155 (14,6) | 95 (11,6) | 20 (1,9) | 8 (1,0) | Muy frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | | |
| Dolor de espalda | 256 (24,0) | 180 (22,0) | 23,0 (2,2) | 11 (1,3) | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| Náuseas | 496 (46,6) | 242 (29,6) | 18 (1,7) | 5 (0,6) | Muy frecuente |
| Diarrea | 354 (33,2) | 191 (23,3) | 20 (1,9) | 6 (0,7) | Muy frecuente |
| Vómitos | 307 (28,8) | 143 (17,5) | 23 (2,2) | 3 (0,4) | Muy frecuente |
| Estreñimiento | 271 (25,4) | 140 (17,1) | 9 (0,8) | 0 | Muy frecuente |
| Dolor abdominal ² | 208 (19,5) | 121 (14,8) | 16 (1,5) | 5 (0,6) | Muy frecuente |
| Estomatitis | 147 (13,8) | 59 (7,2) | 4 (0,4) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Dispepsia | 108 (10,1) | 48 (5,9) | 1 (0,1) | 0 | Muy frecuente |
| Disgeusia | 75 (7,0) | 39 (4,8) | 1 (0,1) | 0 | Frecuente |
| Trastornos hepato biliares | | | | | |
| Hepatotoxicidad ³ | 20 (1,9) | 7 (0,9) | 16 (1,5) | 4 (0,5) | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | | |
| Alopecia | 268 (25,2) | 102 (12,5) | 0 | 0 | Muy frecuente |
| Erupción ⁴ | 253 (23,8) | 81 (9,9) | 10 (0,9) | 1 (0,1) | Muy frecuente |

| Reacciones adversas | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|---|---|--|---|--|---|
| Prurito | 197 (18,5) | 57 (7,0) | 5 (0,5) | 0 | Muy frecuente |
| Piel seca | 96 (9,0) | 23 (2,8) | 0 | 0 | Frecuente |
| Eritema | 55 (5,2) | 13 (1,6) | 2 (0,2) | 1 (0,1) | Frecuente |
| Vitiligo | 30 (2,8) | 0 | 1 (0,1) | 0 | Frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | | | | |
| Fatiga (cansancio) | 373 (35,0) | 263 (32,2) | 23 (2,2) | 5 (0,6) | Muy frecuente |
| Edema periférico | 171 (16,1) | 83 (10,1) | 2 (0,2) | 0 | Muy frecuente |
| Pirexia (fiebre) | 168 (15,8) | 60 (7,3) | 5 (0,5) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Astenia | 161 (15,1) | 108 (13,2) | 10 (0,9) | 3 (0,4) | Muy frecuente |
| Dolor orofaríngeo | 87 (8,2) | 46 (5,6) | 0 | 0 | Frecuente |
| Boca seca | 83 (7,8) | 51 (6,2) | 1 (0,1) | 0 | Frecuente |
| Exploraciones complementarias | | | | | |
| Pruebas de función hepática anormales ⁵ | 216 (20,3) | 89 (10,9) | 105 (9,9) | 17 (2,1) | Muy frecuente |
| Creatinina elevada en sangre | 84 (7,9) | 20 (2,4) | 7 (0,7) | 0 | Frecuente |
| Intervalo QT prolongado del electrocardiograma | 73 (6,9) | 14 (1,7) | 14 (1,3) | 2 (0,2) | Frecuente |

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

²Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen.

³Hepatotoxicidad: citólisis hepática, lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso).

⁴Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa.

⁵Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 7-2 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 7-2 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

| Anomalías en pruebas de laboratorio | Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados | Placebo N = 818 n (%) Todos los grados | Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4 | Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4 | Categoría de frecuencia Todos los grados |
|---|--|---|--|---|---|
| Parámetros hematológicos | | | | | |
| Recuento de leucocitos disminuido | 1009 (94,7) | 268 (32,8) | 380 (35,7) | 10 (1,2) | Muy frecuente |
| Recuento de neutrófilos disminuido | 994 (93,3) | 227 (27,8) | 660 (62,0) | 20 (2,4) | Muy frecuente |
| Hemoglobina disminuida | 728 (68,4) | 339 (41,4) | 54 (5,1) | 19 (2,3) | Muy frecuente |
| Recuento de linfocitos disminuido | 703 (66,0) | 228 (27,9) | 209 (19,6) | 37 (4,5) | Muy frecuente |
| Recuento de plaquetas disminuido | 366 (34,4) | 86 (10,5) | 16 (1,5) | 5 (0,6) | Muy frecuente |
| Parámetros bioquímicos | | | | | |
| AST elevada | 580 (54,5) | 343 (41,9) | 83 (7,8) | 17 (2,1) | Muy frecuente |
| γ-glutamyl-transferasa elevada ¹ | 390 (53,4) | 229 (46,9) | 67 (9,2) | 51 (10,5) | Muy frecuente |
| ALT elevada | 548 (51,5) | 315 (38,5) | 119 (11,2) | 14 (1,7) | Muy frecuente |
| Creatinina elevada | 447 (42,0) | 121 (14,8) | 14 (1,3) | 2 (0,2) | Muy frecuente |
| Glucosa en suero disminuida | 216 (20,3) | 113 (13,8) | 3 (0,3) | 2 (0,2) | Muy frecuente |
| Fósforo disminuido | 190 (17,8) | 79 (9,7) | 46 (4,3) | 8 (1,0) | Muy frecuente |
| Albúmina disminuida | 122 (11,5) | 53 (6,5) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | Muy frecuente |
| Potasio disminuido | 118 (11,1) | 76 (9,3) | 22 (2,1) | 10 (1,2) | Muy frecuente |
| Bilirrubina elevada | 64 (6,0) | 46 (5,6) | 12 (1,1) | 9 (1,1) | Frecuente |

¹ Datos recogidos de los estudios MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Datos basados en un tamaño muestral de N = 731 en el grupo del ribociclib y de N = 488 en el grupo del placebo.

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Tabla 7-3 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco (véanse los apartados 4 Posología y administración y 6 Advertencias y precauciones).

Toxicidad hepatoiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos hepatoiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (27,3% y 19,6%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (13,2% y 6,1%, respectivamente). En el 12,3% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatoiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (7,9%) y/o la AST (7,3%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,4% y el 0,3%, respectivamente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 9,3% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,5% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,9% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que, en el grupo tratado con Kisqali, 55 pacientes (5,2%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 12 pacientes (1,5%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas cosas (véanse los

apartados 4 Posología y administración, 6 Advertencias y precauciones y 11 Farmacología clínica).

8 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 enzimática de la 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, multiplica por 3,21 la exposición al ribociclib 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 6 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 4 Posología y administración, 6 Advertencias y precauciones y 11 Farmacología clínica).

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. No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis (véase el apartado 4 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 de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali es necesario modificar la dosis (véase el apartado 4 Posología y administración) o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica).

Se debe pedir a las pacientes que no consuman pomelos (toronjas) 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 6 Advertencias y precauciones y 11 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 multiplicará por 5,2 el AUC del midazolam. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de estrecho margen terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un estrecho margen terapéutico tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias (véase el apartado 11 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% (la multiplicó por 1,20) 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 11 Farmacología clínica).

Medicamentos que son sustratos de transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, el ribociclib tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos gp-P, OAT1/3, OATP1B1/B3, MATE2K y OCT1. El ribociclib puede inhibir la BCRP, el OCT2, la MATE1 y la BSEP humana a esas concentraciones (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Interacciones del fármaco con alimentos

Kisqali puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado 4 Posología y administración).

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de Kisqali 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 $C_{\text{máx}}$: 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 11 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 en un ensayo clínico la administración conjunta de Kisqali con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico, 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 11 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. Se evitará, pues, el uso simultáneo de antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol) y cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT (p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida, ondansetrón intravenoso). No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

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

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

No se han realizado estudios apropiados con grupos comparativos en embarazadas. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han mostrado que el ribociclib es embriotóxico, fetotóxico y teratógeno. Tras la exposición prenatal se observó una mayor incidencia de pérdidas posimplantacionales y una disminución del peso fetal en las ratas, y el ribociclib resultó teratógeno en las conejas, como evidenció la mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) a exposiciones $\leq 1,5$ veces la exposición humana, basada en el AUC, obtenida con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d. 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 sin

efecto adverso observado (NOAEL) en las madres era de 300 mg/kg/d. Se consideró que la dosis máxima sin efecto observado (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 supernumerario en el cayado 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 NOEL materna era de al menos 30 mg/kg/d y que la NOEL en 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 $\leq 1,5$ veces la exposición de las pacientes tratadas con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el ribociclib está presente en la 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.

9.3 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 13 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 inferiores al 1%) durante el tratamiento con Kisqali y hasta 21 días después de haber retirado el tratamiento con Kisqali.

Infertilidad

En un estudio sobre la fertilidad realizado con ratas hembra, la administración de ribociclib en dosis de hasta 300 mg/kg/d (que en términos del AUC suponen probablemente una exposición menor o igual a la que se obtiene en pacientes con la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/d) no afectó la función reproductora, la fecundidad, ni el desarrollo embrionario inicial.

Pese a que no se han realizado estudios de fecundidad en ratas macho, se han registrado alteraciones atróficas en testículos en los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros con exposiciones que eran inferiores o iguales a la exposición humana que se obtiene con la mayor dosis diaria recomendada de 600 mg/d basada en el AUC (véase el apartado 13 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.

10 Sobredosis

Se han notificado pocos casos de sobredosis de Kisqali en seres humanos. En todos los casos de sobredosis se han de tomar medidas sintomáticas y de apoyo generales cuando sea necesario.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacéutico, ATC

Grupo farmacéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de proteína-cinasas, código ATC: L01EF02.

Modo de acción

El ribociclib es un inhibidor selectivo de las cinasas dependientes de ciclinas (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 del 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 bien toleradas.

En estudios *in vivo* en los que se usaron modelos de xenoinjerto de tumor mamario con positividad de receptores estrogénicos (RE+) derivado de pacientes, la combinación de

ribociclib con un antiestrógeno (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. Asimismo se evaluó la actividad antitumoral *in vivo* de la combinación de ribociclib con fulvestrant en ratones inmunodeficientes portadores del xenoinjerto de cáncer de mama humano ZR751 RE+. La combinación de ribociclib con fulvestrant indujo una inhibición completa del crecimiento tumoral.

Farmacodinámica

En ensayos bioquímicos, el ribociclib inhibe los complejos enzimáticos ciclina D1-CDK4 y ciclina D3-CDK6 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 RE revelaron que el ribociclib es más eficaz en líneas celulares con RE+ que en líneas celulares con negatividad de RE (RE-). En los modelos preclínicos analizados hasta ahora, la actividad del ribociclib dependía de que la pRb estuviera inalterada.

Electrofisiología cardíaca

Se obtuvieron ECG en serie por triplicado después de administraciones únicas y en el estado de equilibrio para evaluar el efecto del ribociclib sobre el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado. Se realizó un análisis farmacocinético-farmacodinámico en 997 pacientes que recibieron dosis de 50 a 1200 mg de ribociclib. El análisis reveló que el ribociclib prolonga, de forma dependiente de la concentración, el QTc. La variación media estimada del intervalo QTcF con respecto al inicio con 600 mg de Kisqali en combinación con un INEA o fulvestrant fue de 22,00 ms (IC del 90%: 20,56; 23,44) y de 23,7 ms (IC del 90%: 22,31; 25,08), respectivamente, en la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ del estado de equilibrio, mientras que, en la combinación con el tamoxifeno, dicha variación fue de 34,7 ms (IC del 90%: 31,64; 37,78) (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

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 plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en 1 a 4 horas ($T_{\text{máx}}$). La media geométrica de la biodisponibilidad absoluta del ribociclib luego de la administración de una dosis oral única de 600 mg a sujetos sanos fue del 65,8%. La exposición al ribociclib ($C_{\text{máx}}$ 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 de equilibrio 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 $C_{\text{máx}}$: 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 8 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 a 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 de equilibrio (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 de los metabolitos de ribociclib de fase I 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.

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 h (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 de equilibrio con la dosis de 600 mg 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 h, 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 21 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

También se evaluó el efecto de la función renal sobre la farmacocinética del ribociclib en un estudio de disfunción renal efectuado en sujetos no oncológicos que recibieron una dosis única de 400 mg/d de ribociclib por vía oral, entre los que había 14 con función renal normal (filtración glomerular absoluta [FGa] ≥ 90 ml/min), 8 con disfunción renal leve (FGa entre 60 y < 90 ml/min), 6 con disfunción renal moderada (FGa entre 30 y < 60 ml/min), 7 con disfunción renal severa (FGa entre 15 y < 30 ml/min) y 3 con insuficiencia renal terminal (IRT) (FGa < 15 ml/min).

El $\text{AUC}_{0-\infty}$ se multiplicó por 1,62, 1,94 y 2,67 y la $C_{\text{máx}}$ se multiplicó por 1,80, 1,79 y 2,30 en los sujetos que presentaban disfunción renal leve, moderada o severa, respectivamente, con respecto a la exposición observada en los sujetos con función renal normal. No se calculó el factor multiplicativo en el caso de los sujetos con IRT debido al reducido número de sujetos (véase el apartado 4 Posología y administración).

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada. También se evaluó el efecto de la función renal sobre la farmacocinética del ribociclib en pacientes oncológicas. Según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 438 pacientes oncológicas con función renal normal (filtración glomerular estimada [FGe] ≥ 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), 488 pacientes con disfunción renal leve (FGe de 60 a < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) y 113 pacientes con disfunción renal moderada (FGe de 30 a < 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), la disfunción renal leve o moderada no afecta la exposición al ribociclib. Además, en un análisis por subgrupos de los datos farmacocinéticos procedentes de los estudios realizados en pacientes oncológicas que habían recibido 600 mg de ribociclib en dosis única o en dosis repetidas por vía oral (MONALEESA-7, CLEE011X2101 y CLEE011X2107), los valores de AUC y $C_{\text{máx}}$ del

ribociclib observados luego de una dosis única o en el estado de equilibrio en pacientes con disfunción renal leve o moderada fueron parecidos a los de las pacientes con función renal normal, lo que indica que la disfunción renal leve o moderada carece de efectos clínicamente trascendentes en la exposición al ribociclib (véase el apartado 4 Posología y administración).

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. Según un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática, la disfunción hepática leve no afecta la exposición al ribociclib. La exposición media al ribociclib aumentó a menos del doble en pacientes con disfunción hepática moderada (CMG: 1,44 en el caso de la $C_{m\acute{a}x}$; 1,28 en el caso del $AUC_{0-\infty}$) o severa (CMG: 1,32 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 disfunción hepática (véase el apartado 4 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.

Pacientes geriátricas

De las 334 pacientes que recibieron Kisqali en el estudio de fase III (MONALEESA 2, grupo de ribociclib + letrozol), 150 (44,9%) eran mayores de 65 años y 35 (10,5%), mayores de 75 años. De las 483 pacientes que recibieron Kisqali en el estudio de fase III (MONALEESA 3, grupo de ribociclib + fulvestrant), 226 (46,8%) eran mayores de 65 años y 65 (13,5%), 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 4 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 $AUC_{0-\acute{u}lt}$ 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 de una única dosis de 400 mg de ribociclib por 1,3 y 1,9, respectivamente (véanse los apartados 4 Posología y administración, 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).

Inductores potentes de la CYP3A: Se efectuó un estudio de interacción del ribociclib con la rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) 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 se multiplicó por 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 de una única dosis de ribociclib en un 37% y un 60%, respectivamente (véase el apartado 8 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) multiplicaron la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del midazolam por 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 multiplicar la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del midazolam por 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 8 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 8 Interacciones).

Sustancias 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 4 Posología y administración y 8 Interacciones).

Letrozol: Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y un análisis farmacocinético poblacional no han evidenciado interacciones farmacológicas entre el ribociclib y el letrozol tras coadministrar ambos fármacos

Exemestano: Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que no existe una interacción farmacológica relevante entre el ribociclib y el exemestano tras coadministrar ambos fármacos

Anastrozol: Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que no existe una interacción farmacológica relevante entre el ribociclib y el anastrozol tras coadministrar ambos fármacos.

Fulvestrant: Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que no existe un efecto clínicamente relevante del fulvestrant sobre la exposición al ribociclib tras coadministrar ambos fármacos.

Tamoxifeno: Los datos procedentes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que la exposición al tamoxifeno aumentó aproximadamente al doble tras la coadministración de ribociclib y tamoxifeno.

Efecto del ribociclib sobre transportadores: Las evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos gp-P, OATP1B1/B3, OCT1 y MATE2K. Kisqali puede inhibir la BCRP, el OCT2, la MATE1 y la BSEP humana a esas concentraciones (véase el apartado 8 Interacciones).

Efecto de transportadores sobre el ribociclib: Datos *in vitro* indican que es poco probable que el transporte mediado por la gp-P y la BCRP afecte el grado de absorción oral de ribociclib cuando este se administra en dosis terapéuticas. El ribociclib no es sustrato de los transportadores hepáticos de captación OATP1B1/1B3 ni OCT-1 *in vitro* (véase el apartado 8 Interacciones).

12 Estudios clínicos

Estudio CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

En un estudio clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, se evaluó el uso de Kisqali en combinación con letrozol, frente al letrozol solo, para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas aquejadas de cáncer de mama avanzado con RH+ y 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 con arreglo a la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares (sí [$n = 292$ {44%}] frente a no [$n = 376$ {56%}]). Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos de estudio. Kisqali se administró por vía oral en dosis de 600 mg/d durante 21 días consecutivos (del día 1 al 21 del ciclo), seguidos de 7 días sin tratamiento, en combinación con letrozol en dosis de 2,5 mg/d 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 del cáncer.

La mediana de edad de las pacientes que participaron en el estudio era de 62 años (intervalo: 23 a 91). El 44,2% de las pacientes eran mayores de 65 años, incluidas 69 pacientes (10,3%) mayores de 75 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. 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 en el estudio. El 34,1% de las pacientes padecían cáncer metastásico *de novo*. El 22,0% de ellas presentaban solo afectación ósea y el 58,8%, afectación visceral.

Análisis principal

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

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 (PCA) (cociente de riesgos instantáneos [HR, *hazard ratio*] = 0,556; [IC del 95%: 0,429; 0,720]; valor de *p* en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral = 0,00000329); con una reducción estimada del riesgo de progresión del 44% en las pacientes tratadas con la combinación de Kisqali + letrozol. La mediana de SSP no se alcanzó en el grupo de Kisqali + letrozol (IC del 95%: 19,3; NE) en el momento del análisis principal. La mediana de SSP fue de 14,7 meses (IC del 95%: 13,0; 16,5) en el grupo de placebo + letrozol. Se obtuvieron resultados concordantes en los subgrupos de edad, raza, quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes o neoadyuvantes previas, afectación hepática o pulmonar o cáncer con metástasis solo óseas (Figura 12-3).

En la Tabla 12-1 se resumen los datos de SSP y en la Figura 12-1 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de SSP. Los resultados de SSP fundados en la evaluación radiológica central enmascarada e independiente concordaron con los resultados de eficacia principales basados en la evaluación realizada por el investigador (HR = 0,592 [IC del 95%: 0,412; 0,852]). El valor de *p* en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral fue de 0,002.

No se observaron diferencias 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.

En la Tabla 12-2 y Figura 12-2 se proporciona una actualización más amplia de los datos de eficacia. La mediana de SSP fue de 25,3 meses (IC del 95%: 23,0; 30,3) en las pacientes tratadas con Kisqali + letrozol, y de 16,0 meses (IC del 95%: 13,4; 18,2) en las que recibieron el placebo + letrozol. Se estimó que el 54,7% de las pacientes que recibían Kisqali + letrozol no presentaban progresión de la enfermedad a los 24 meses en comparación con el 35,9% del grupo de placebo + letrozol.

Los HR 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 adyuvantes o neoadyuvantes previas, la presencia de afectación hepática o pulmonar o cáncer con metástasis solo óseas.

Tabla 12-1 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia principales (SSP) basados en la evaluación del investigador (fecha límite: 29 de enero de 2016)

| | Kisqali + letrozol N = 334 | Placebo + letrozol N = 334 |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Supervivencia sin progresión | | |
| Mediana de SSP [meses] (IC del 95%) | NE (19,3; NE) | 14,7 (13,0; 16,5) |

| | Kisqali + letrozol N = 334 | Placebo + letrozol N = 334 |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| HR (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 estimable.

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

Tabla 12-2 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia principales (SSP) basados en la evaluación del investigador (fecha límite: 2 de enero de 2017)

| | Kisqali + letrozol N = 334 | Placebo + letrozol N = 334 |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Supervivencia sin progresión | | |
| Mediana de SSP [meses] (IC del 95%) | 25,3 (23,0; 30,3) | 16,0 (13,4; 18,2) |
| HR (IC del 95%) | 0,568 (0,457; 0,704) | |
| Valor de p ^a | 9,63 × 10 ⁻⁸ | |

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

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

Figura 12-1 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP basada en la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 29 de enero de 2016)

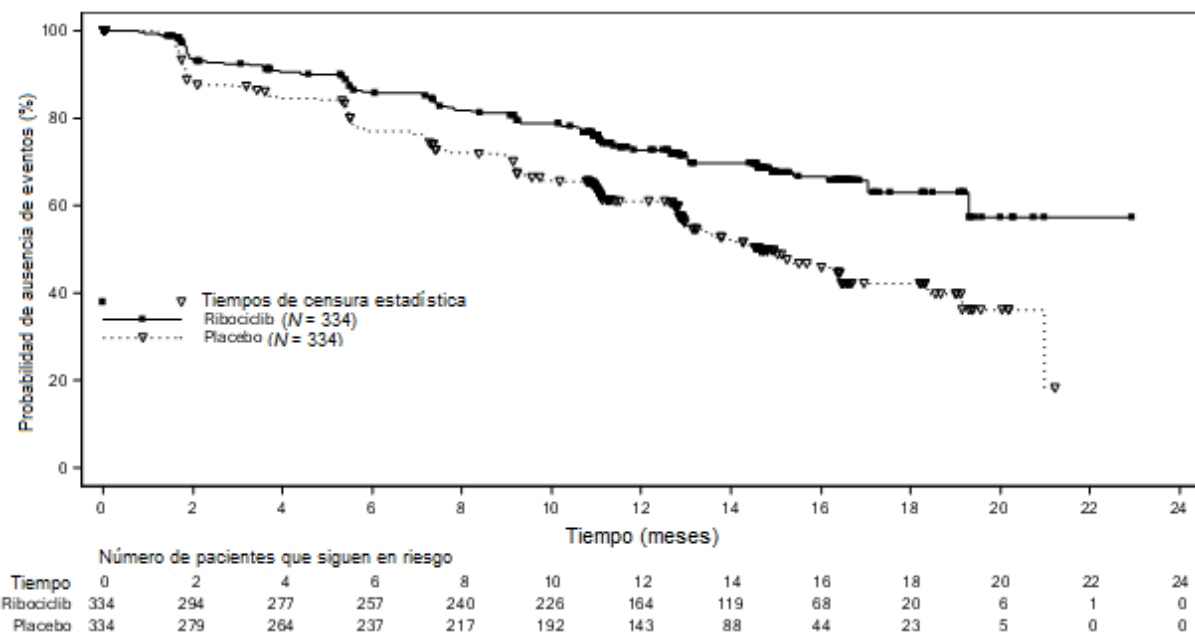
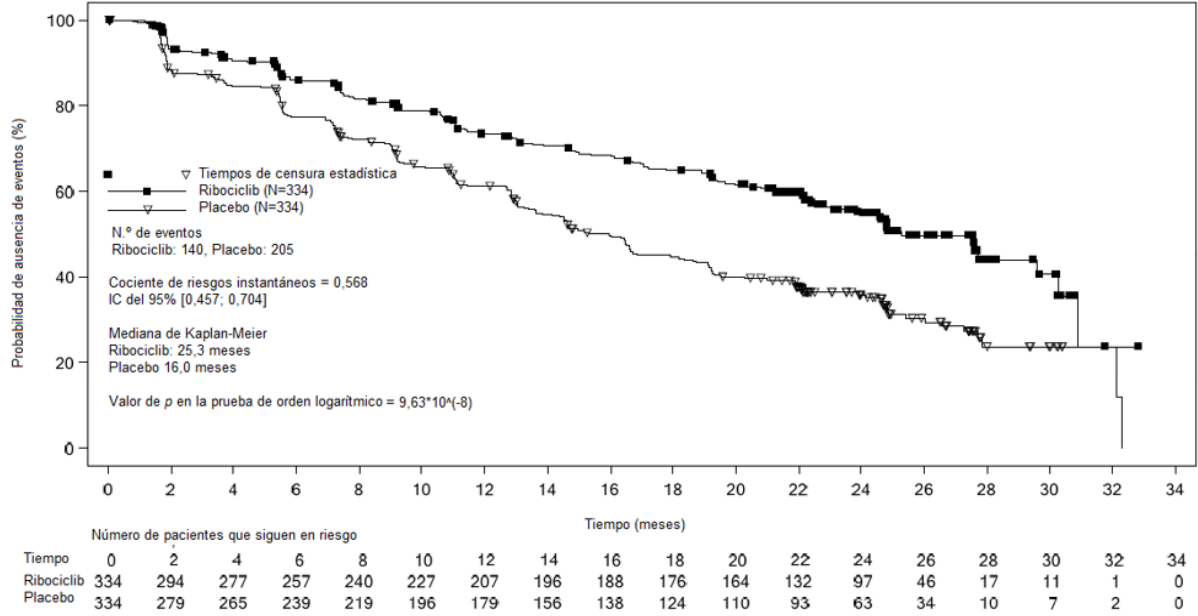


Figura 12-2 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP basada en la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 2 de enero de 2017)



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

La TBC fue del 80,1% (IC del 95%: 75,2%; 85,0%) con Kisqali + letrozol y del 71,8% (IC del 95%: 66,2%; 77,5%) con placebo + letrozol ($p = 0,018$) (véase la Tabla 12-3).

Se realizó una serie de análisis preespecificados de la SSP por subgrupos tomando como base los factores pronósticos y las características iniciales para investigar la coherencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del grupo del Kisqali + letrozol en todos los subgrupos individuales de pacientes: edad, raza, quimioterapia u hormonoterapias adyuvantes o neoadyuvantes previas, afectación hepática o pulmonar o cáncer con metástasis solo óseas. Esto fue evidente en las pacientes con enfermedad hepática o pulmonar (HR = 0,561; [IC del 95%: 0,424, 0,743]; mediana de SSP de 24,8 meses con el Kisqali frente a 13,4 meses con el placebo). El mismo beneficio se observó en las pacientes sin enfermedad hepática o pulmonar (HR = 0,597; [IC del 95%: 0,426; 0,837]; mediana de SSP de 27,6 meses con el ribociclib frente a 18,2 meses con el placebo)

Los resultados actualizados para la tasa de respuesta global y de beneficio clínico se muestran en la Tabla 12-4.

Tabla 12-3 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador (fecha límite: 29 de enero de 2016)

| Análisis | Kisqali + letrozol (%, IC del 95%) | Placebo + letrozol (%, IC del 95%) | Valor de p ^c |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Población completa de análisis | N = 334 | N = 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 | N = 256 | N = 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 + (cáncer estable o cáncer con respuesta incompleta o cáncer no progresivo ≥ 24 semanas).

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

Tabla 12-4 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador (fecha límite: 2 de enero de 2017)

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

^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 + (cáncer estable o cáncer con respuesta incompleta o cáncer no progresivo ≥ 24 semanas).

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

Análisis final de la SG

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

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

Tabla 12-5 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Resultados de eficacia (SG) (fecha límite: 10 de junio de 2021)

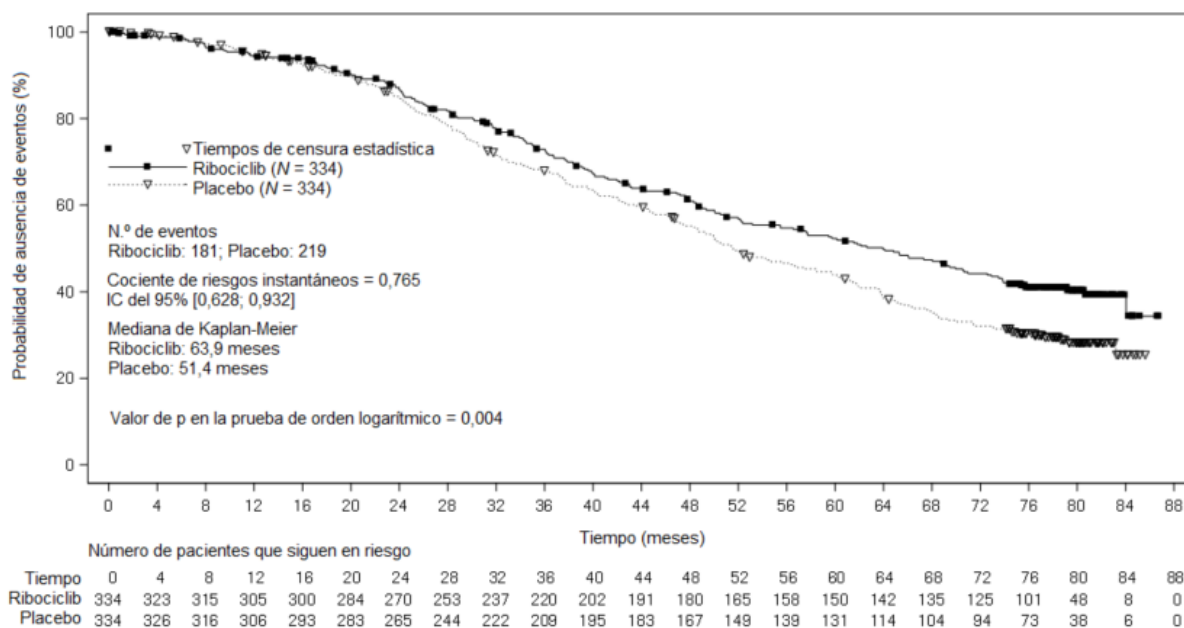
| Supervivencia global, Población total de estudio | Kisqali 600 mg + letrozol N = 334 | Placebo + letrozol N = 334 |
|--|--------------------------------------|-------------------------------|
| Número de eventos, n [%] | 181 (54,2) | 219 (65,6) |
| Mediana de SG [meses] (IC del 95%) | 63,9 (52,4; 71,0)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

IC: intervalo de confianza

^aEl cociente de riesgos instantáneos (HR) se obtuvo mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^bEl valor de p se obtuvo mediante la prueba del orden logarítmico unilateral. Estratificación efectuada en función de la presencia o ausencia de metástasis pulmonares o hepáticas según el SIR.

Figura 12-3 Estudio MONALEESA-2 (A2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA) (fecha límite: 10 de junio de 2021)



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

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

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

Estudio CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

En un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo se evaluó el uso del ribociclib o un placebo en combinación con tamoxifeno y goserelina o en combinación con un INEA y goserelina para el tratamiento de mujeres pre- y perimenopáusicas que presentaban cáncer de mama avanzado con RH+ y HER2-.

Se aleatorizó a 672 pacientes a un tratamiento con 600 mg de Kisqali + tamoxifeno (o INEA) + goserelina ($n = 335$) o a un tratamiento con placebo más tamoxifeno (o INEA) + goserelina ($n = 337$) previa estratificación en función de la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas (sí [$n = 344$ (51,2%)] o no [$n = 328$ (48,8%)]), de los antecedentes de quimioterapia para el cáncer avanzado (sí [$n = 120$ (17,9%)] o no [$n = 552$ (82,1%)] y de los cofármacos endocrinos de la combinación (INEA y goserelina [$n = 493$ (73,4%)] o tamoxifeno y goserelina [$n = 179$ (26,6%)]). Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos de estudio.

El tamoxifeno (20 mg) o el INEA (2,5 mg de letrozol o 1 mg de anastrozol) se administraron ininterrumpidamente por vía oral una vez al día; la goserelina (3,6 mg) se administró por vía subcutánea el día 1 de cada ciclo de 28 días; y Kisqali (600 mg) o el placebo se administraron por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. No se permitió que las pacientes cambiaran del grupo del placebo al de Kisqali durante el estudio ni tras la progresión de la enfermedad. Tampoco se permitió que las pacientes cambiaran un cofármaco endocrino de la combinación por otro.

Las pacientes reclutadas tenían una mediana de edad de 44 años (intervalo de 25 a 58) y el 27,7% de ellas eran menores de 40 años. La mayoría eran de raza blanca (57,7%), asiática (29,5%) o negra (2,8%), y prácticamente todas (99,0%) tenían un estado funcional del ECOG de 0 o 1. De las 672 pacientes, el 32,6% habían recibido quimioterapia adyuvante y el 18,0% habían recibido quimioterapia neoadyuvante; el 39,6% habían recibido tratamiento endocrino adyuvante y el 0,7% habían recibido tratamiento endocrino neoadyuvante. Antes del comienzo del estudio; el 40,2% tenían cáncer metastásico *de novo*, el 23,7% tenían cáncer con metástasis solo óseas y el 56,7% tenían afectación visceral

Análisis principal

El criterio de valoración principal del estudio se alcanzó en la población completa de análisis (todas las pacientes aleatorizadas) una vez observados 318 eventos de interés para la SSP según los criterios RECIST v1.1, tomando como base la evaluación del investigador confirmada con una evaluación radiológica central independiente y enmascarada de una muestra aleatoria de alrededor del 40% de las pacientes aleatorizadas (BIRC, comité de evaluación independiente desconocedor del tratamiento asignado). En el momento del análisis primario de la SSP, la mediana de seguimiento era de 19,2 meses

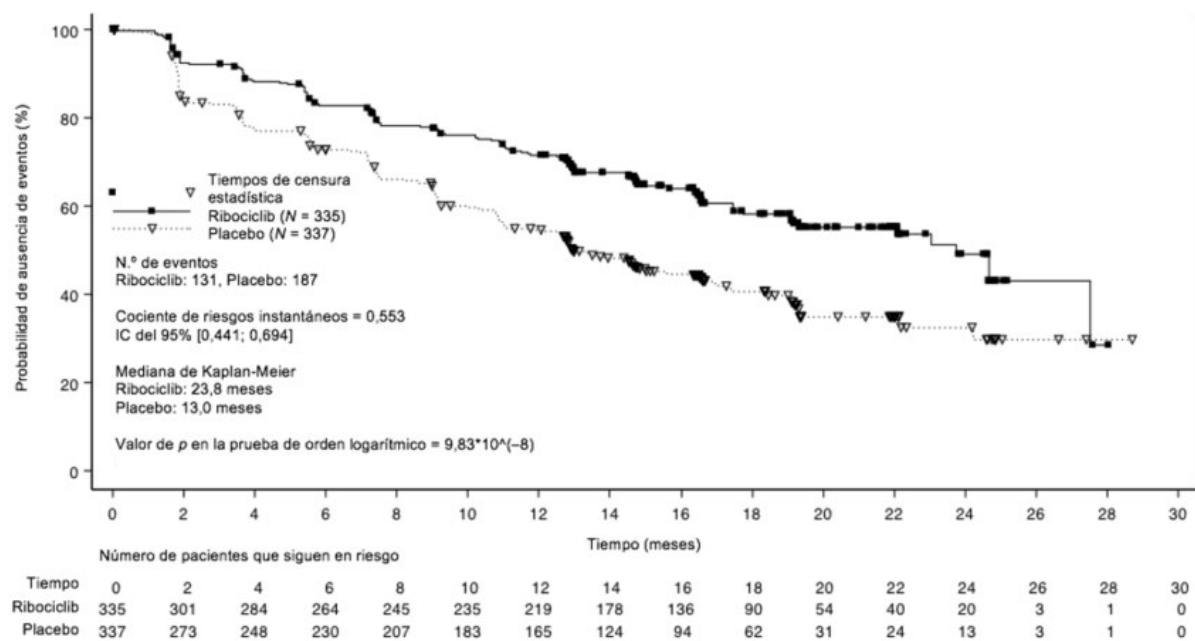
En la población total de estudio, la mediana de SSP (IC del 95%) fue de 23,8 meses (19,2; NE) en el grupo de Kisqali + tamoxifeno o INEA y de 13,0 meses (11,0; 16,4) en el grupo del placebo + tamoxifeno o INEA (HR = 0,553; [IC del 95%: 0,441; 0,694]; $p = 9,83 \times 10^{-8}$ en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral). En la curva de Kaplan-Meier para la SSP (Figura

12-7) se presentan los resultados de eficacia. Los resultados basados en la evaluación del BIRC confirmaron los resultados de eficacia principales basados en la evaluación del investigador (HR = 0,427; IC del 95%: 0,288; 0,633])

La tasa de respuesta global (TRG) según la evaluación del investigador con base en los criterios RECIST v1.1 fue mayor en el grupo de Kisqali (40,9%; IC del 95%: 35,6; 46,2) que en el del placebo (29,7%; [IC del 95%: 24,8; 34,6]; $p = 0,00098$) (véase la Tabla 12-7).

El parámetro preespecificado principal de calidad de vida fue el tiempo transcurrido hasta el deterioro del estado general de salud. Se consideró que existía un «deterioro definitivo del 10%» en caso de muerte (por cualquier causa) o de empeoramiento de la puntuación de la escala QLQ-C30 del EORTC para el estado general de salud en $\geq 10\%$ con respecto al inicio sin que después se observara mejoría por encima de ese límite durante el período de tratamiento. La adición de Kisqali al tamoxifeno o al INEA se tradujo en un aumento del tiempo transcurrido hasta el deterioro de la puntuación general de la escala QLQ-C30 del EORTC en comparación con la adición del placebo al tamoxifeno o INEA (mediana: NE y 21,2 meses; HR = 0,699; [IC del 95%: 0,533; 0,916]; $p = 0,004$).

Figura 12-7 Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP basada en la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 20 de agosto de 2017)



En el análisis preespecificado por subgrupos de las 495 pacientes que recibieron Kisqali o placebo en combinación con un INEA + goserelina, la mediana de SSP (IC del 95%) fue de 27,5 meses (19,1; NE) en el subgrupo tratado con Kisqali + INEA y de 13,8 meses (12,6; 17,4) en el tratado con placebo + INEA (HR = 0,569 [IC del 95%: 0,436; 0,743]). En la Tabla 12-6 se resumen los resultados de eficacia y en la Figura 12-8 se presentan las curvas de Kaplan-

Meier para la SSP. No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)

Los resultados del subgrupo tratado con Kisqali + INEA fueron semejantes en todas las subpoblaciones de edad, raza, antecedentes de quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes y neoadyuvantes, afectación hepática o pulmonar, o cáncer con metástasis solo óseas

En el subgrupo tratado con un INEA no se alcanzó la mediana de tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR) ni en el grupo de Kisqali ni en el del placebo, y la probabilidad de respuesta al cabo de 6 meses fue del 34,7% (IC del 95%: 29,0; 41,1) en el grupo de Kisqali y del 23,7% (IC del 95%: 18,8; 29,6) en el del placebo, lo que indica que en el grupo de Kisqali hubo un mayor porcentaje de pacientes que obtuvieron beneficio antes.

En el subgrupo del INEA del grupo de Kisqali no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (DR) (IC del 95%: 18,3 meses; NE), mientras que en el grupo del placebo fue de 17,5 meses (IC del 95%: 12,0; NE). Entre las pacientes que presentaron respuesta completa o respuesta parcial confirmadas, la probabilidad de progresión posterior al cabo de 12 meses fue del 23,5% (IC del 95%: 15,6; 34,5) en el grupo de Kisqali y del 36,4% (IC del 95%: 25,6; 49,8) en el grupo del placebo

Tabla 12-6 Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Resultados de eficacia principales (SSP) basados en la evaluación del investigador en las pacientes tratadas con un INEA (fecha límite: 20 de agosto de 2017)

| | Kisqali + INEA + goserelina N = 248 | Placebo + INEA + goserelina N = 247 |
|--|---|---|
| SSP^a | | |
| Mediana de SSP [meses] (IC del 95%) | 27,5 (19,1; NE) | 13,8 (12,6; 17,4) |
| HR (IC del 95%) | 0,569 (0,436; 0,743) | |
| <i>IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes; NE: no estimable.</i> | | |
| ^a SSP basada en la evaluación radiológica del investigador | | |

Figura 12-8 Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP basada en la evaluación del investigador en las pacientes tratadas con un INEA (fecha límite: 20 de agosto de 2017)

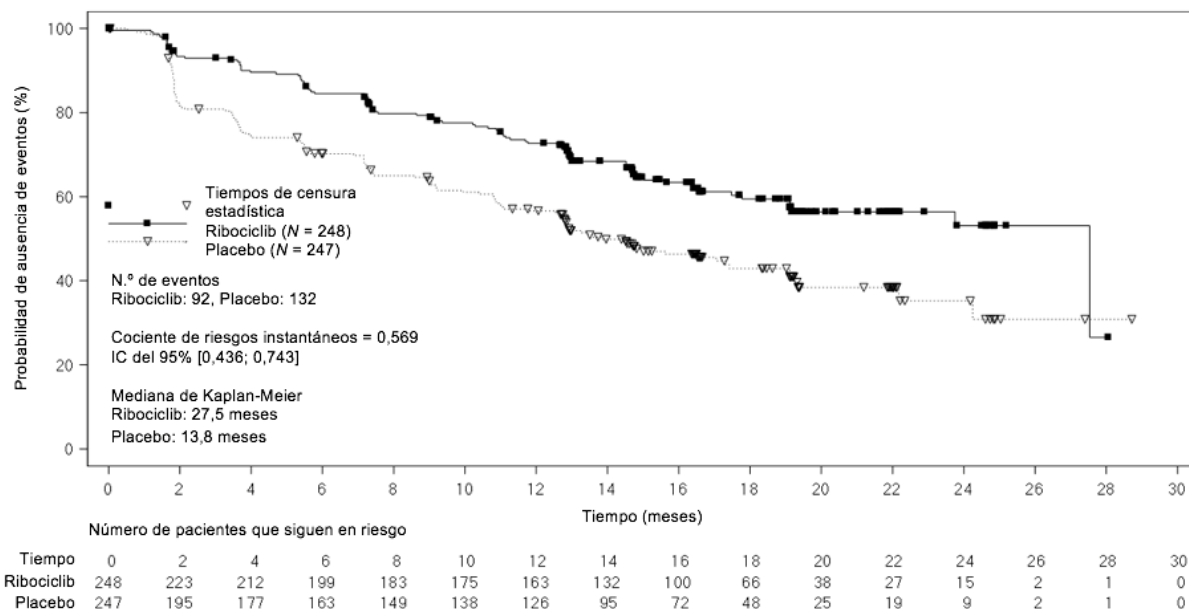


Tabla 12-7 Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador en las pacientes tratadas con un INEA (fecha límite: 20 de agosto de 2017)

| Análisis | Kisqali + INEA + goserelina | Placebo + INEA + goserelina |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | (%, IC del 95%) | (%, IC del 95%) |
| Población completa de análisis | N = 248 | N = 247 |
| TRG^a | 39,1 (33,0; 45,2) | 29,1 (23,5; 34,8) |
| TBC^b | 80,2 (75,3; 85,2) | 67,2 (61,4; 73,1) |
| Pacientes con tumor mensurable | N = 192 | N = 199 |
| TRG^a | 50,5 (43,4; 57,6) | 36,2 (29,5; 42,9) |
| TBC^b | 81,8 (76,3; 87,2) | 63,8 (57,1; 70,5) |

^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 + (cáncer estable o cáncer con respuesta incompleta o cáncer no progresivo ≥ 24 semanas).

Análisis final de la SG

En el segundo análisis de la SG (fecha límite: 30 de noviembre de 2018) se cumplió el objetivo secundario clave del estudio al demostrarse una mejoría estadísticamente significativa de la SG.

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

En la Tabla 12-8 y en las Figuras 12-10 y 12-11 se presentan datos de supervivencia global más maduros (fecha límite: 30 de noviembre de 2018).

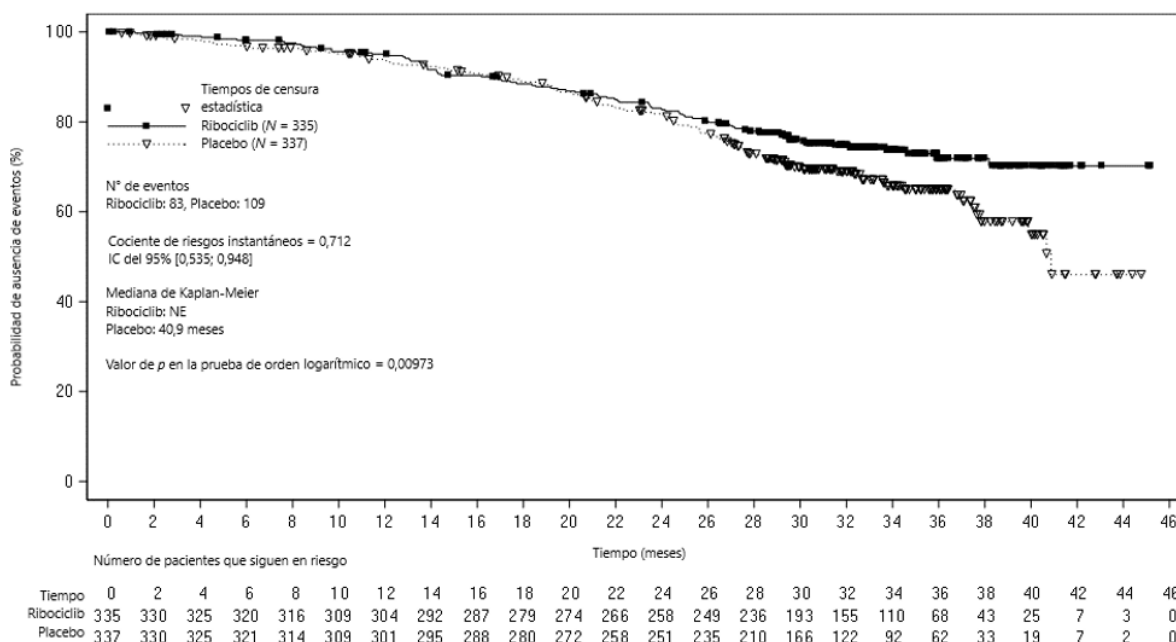
Tabla 12-8 Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Resultados de eficacia (SG) (fecha límite: 30 de noviembre de 2018)

| Supervivencia global, Población total de estudio | 600 mg de ribociclib N = 335 | Placebo N = 337 |
|--|---------------------------------|--------------------|
| Número de eventos, n [%] | 83 (24,8) | 109 (32,3) |
| Mediana de SG [meses] (IC del 95%) | NE (NE; NE) | 40,9 (37,8; NE) |
| HR (IC del 95%) | 0,712 (0,535; 0,948) | |
| Valor de p ^a | 0,00973 | |
| Supervivencia global, subgrupo tratado con un INEA | 600 mg de ribociclib N = 248 | Placebo N = 247 |
| Número de eventos, n [%] | 61 (24,6) | 80 (32,4) |
| Mediana de SG [meses] (IC del 95%) | NE (NE; NE) | 40,7 (37,4; NE) |
| HR (IC del 95%) | 0,699 (0,501; 0,976) | |

IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; N: número de pacientes; INEA = inhibidor no esteroideo de la aromatasa.

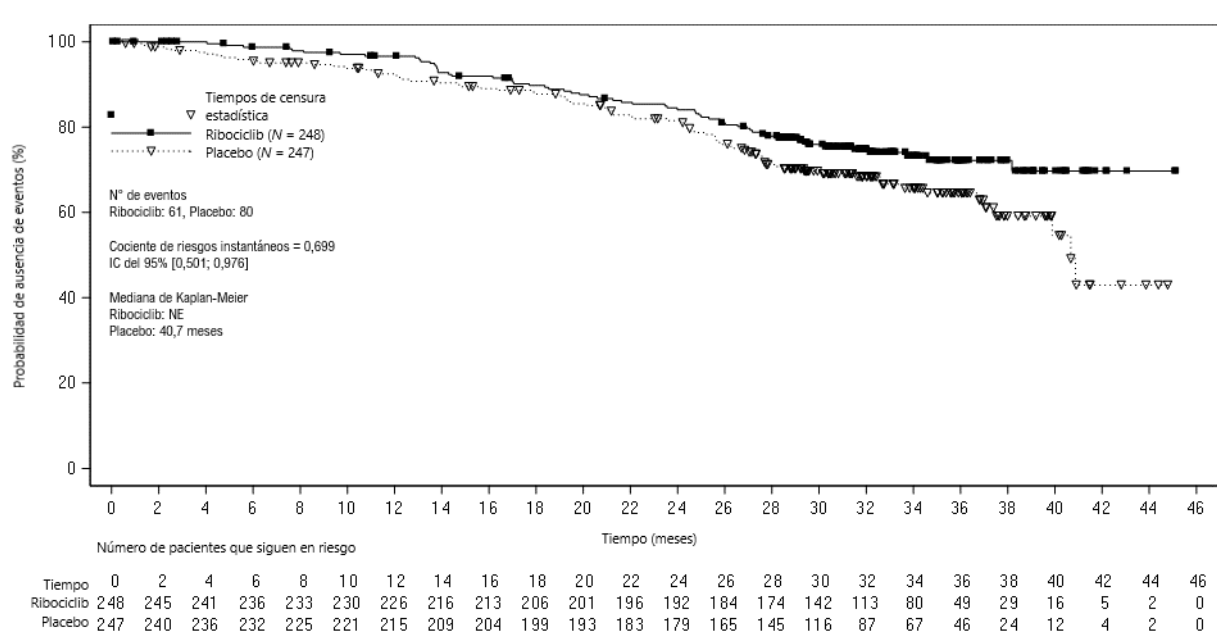
^aEl valor de p se obtuvo con una prueba del orden logarítmico unilateral estratificada por la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas; por la quimioterapia anterior contra la enfermedad avanzada y por el cofármaco endocrino según el sistema interactivo de respuesta (SIR).

Figura 12-10 Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA) (fecha límite: 30 de noviembre de 2018)



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

Figura 12-11 Estudio MONALEESA-7 (E2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG en las pacientes tratadas con un INEA (fecha límite: 30 de noviembre de 2018)



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

Además, en la población total de estudio, el tiempo transcurrido hasta la muerte o la progresión con la siguiente línea de tratamiento (SSP2) fue mayor en las pacientes del grupo de Kisqali que en las del grupo del placebo (HR = 0,692 [IC del 95%: 0,548; 0,875]). La mediana de SSP2 fue de 32,3 meses (IC del 95%: 27,6; 38,3) en el grupo del placebo y no se alcanzó (IC del 95%: 39,4; NE) en el grupo de Kisqali. Los resultados observados en el subgrupo del INEA fueron parecidos: HR de 0,660 (IC del 95%: 0,503; 0,868) y mediana de SSP2 de 32,3 meses (IC del 95%: 26,9; 38,3) en el grupo del placebo frente a una mediana que no se alcanzó (IC del 95%: 39,4; NE) en el grupo del ribociclib.

Estudio CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

En un estudio aleatorizado con doble enmascaramiento y comparativo con placebo se evaluó el uso de Kisqali en combinación con fulvestrant para el tratamiento de hombres y mujeres posmenopáusicas que presentaban cáncer de mama avanzado con RH+ y HER2- sin antecedentes de tratamiento endocrino o que habían recibido como máximo una línea de dicho tratamiento.

Se asignó al azar a 726 pacientes, en proporción 2:1, al grupo de Kisqali (600 mg) + fulvestrant (n = 484) o de placebo + fulvestrant (n = 242) y fueron estratificados con arreglo a la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares (sí [n = 351 {48,3%}] o no [n = 375 {51,7%}]) y el tratamiento endocrino anterior (A [n = 354 {48,8%}] o B [n = 372 {51,2%}]). Las pacientes en primera línea con cáncer de mama avanzado (A) son las que tenían un cáncer de mama avanzado *de novo* que no habían recibido endocrinoterapia previa y las que presentaron recaída más de 12 meses después de finalizar la endocrinoterapia adyuvante o neoadyuvante.

El subgrupo de pacientes en segunda línea (B) son las que presentaron recaída durante el tratamiento adyuvante o menos de 12 meses después de finalizar la endocrinoterapia adyuvante y las que presentaron progresión durante la endocrinoterapia de primera línea. Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos de estudio. El tratamiento con 600 mg de Kisqali o placebo se administró por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso y en combinación con 500 mg de fulvestrant administrados por vía intramuscular el día 1 del ciclo 1, el día 15 del ciclo 1, el día 1 del ciclo 2 y después cada 28 días.

La mediana de edad de las pacientes que participaron en el estudio era de 63 años (intervalo: 31 a 89). El 46,7% de las pacientes eran mayores de 65 años, incluido un 13,8% que eran mayores de 75 años. Participaron pacientes de raza blanca (85,3%), asiática (8,7%) o negra (0,7%). Casi todas las pacientes (99,7%) presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG. En el estudio se reclutó a pacientes en primera y segunda línea, y el 19,1% de ellas presentaban cáncer metastásico *de novo*. El 42,7% de las pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante y el 13,1% habían recibido quimioterapia neoadyuvante; el 58,5% habían recibido tratamiento endocrino adyuvante y el 1,4% habían recibido tratamiento endocrino neoadyuvante. Antes del comienzo del estudio, el 21,2% tenían cáncer con metástasis solo óseas y el 60,5% tenían afectación visceral. Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos de estudio.

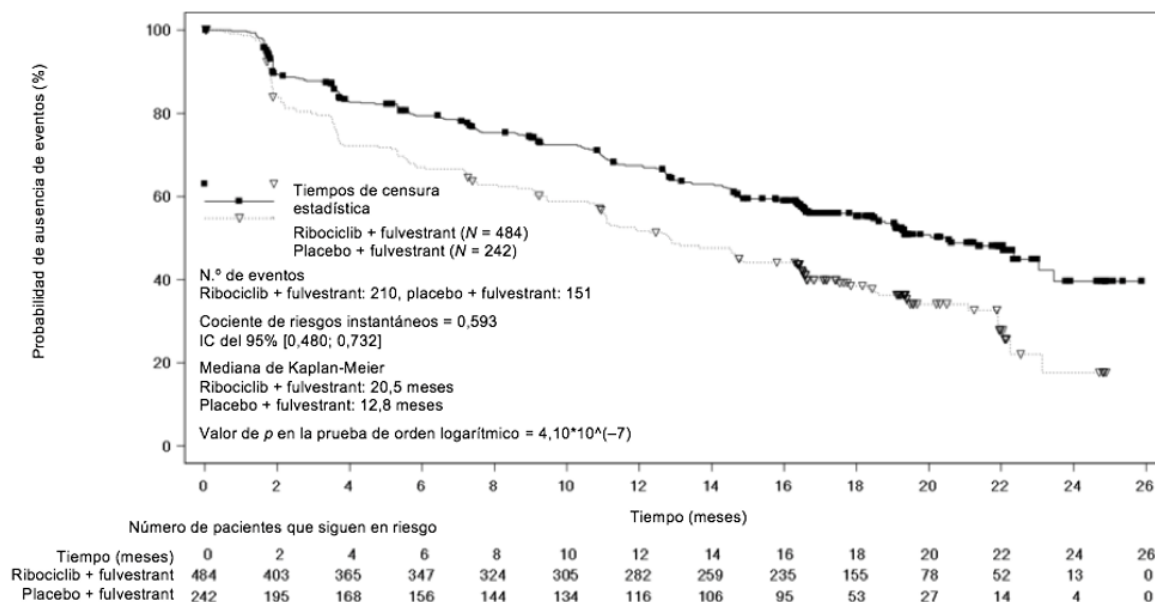
Análisis principal

El análisis del criterio de valoración principal del estudio se hizo tras observar 361 eventos determinantes de SSP aplicando los criterios RECIST v1.1, tomando como base la evaluación del investigador en la población de análisis completa (todas las pacientes aleatorizadas) y una auditoría centralizada aleatoria del 40% de las imágenes efectuada por un BIRC que confirmó la evaluación del investigador sin conocer el tratamiento asignado. En el momento del análisis primario de la SSP, la mediana de seguimiento era de 20,4 meses.

Los análisis de la SSP según la evaluación del BIRC avalaron los resultados de eficacia principales; el cociente de riesgos instantáneos de la SSP fue de 0,492 (IC del 95%: 0,345; 0,703).

Los resultados de eficacia principales revelaron una mejoría estadísticamente significativa de la SSP en pacientes tratadas con Kisqali + fulvestrant con respecto a las tratadas con placebo + fulvestrant (HR = 0,593 [IC del 95%: 0,480; 0,732]; $p = 4,1 \times 10^{-7}$ en una prueba del orden logarítmico estratificada unilateral) que se tradujo en una reducción estimada del 41% del riesgo relativo de progresión o muerte en favor del grupo tratado con Kisqali + fulvestrant. La mediana (IC del 95%) de la SSP fue de 20,5 meses (18,5; 23,5) en el grupo de Kisqali + fulvestrant y de 12,8 meses (10,9; 16,3) en el del placebo + fulvestrant. En las Figuras 12-12 y 12-13 se presentan la curva de Kaplan-Meier y el diagrama de bosque de la SSP, respectivamente.

Figura 12-12 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Curva de Kaplan-Meier de la SSP basada en la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 3 de noviembre de 2017)



En la Tabla 12-9 se resumen las tasas de beneficio clínico correspondientes al grupo de Kisqali + fulvestrant y el grupo del placebo + fulvestrant.

Tabla 12-9 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador (fecha límite: 3 de noviembre de 2017)

| Análisis | Kisqali + fulvestrant (%, IC del 95%) | Placebo + fulvestrant (%, IC del 95%) | Valor de p |
|---------------------------------------|--|--|------------|
| Población completa de análisis | N = 484 | N = 242 | |
| TRG ^a | 32,4 (28,3; 36,6) | 21,5 (16,3; 26,7) | 0,000912 |
| TBC ^b | 70,2 (66,2; 74,3) | 62,8 (56,7; 68,9) | 0,020 |
| Pacientes con tumor mensurable | N = 379 | N = 181 | |
| TRG ^a | 40,9 (35,9; 45,8) | 28,7 (22,1; 35,3) | 0,003 |
| TBC ^b | 69,4 (64,8; 74,0) | 59,7 (52,5; 66,8) | 0,015 |

^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 + (cáncer estable o cáncer con respuesta incompleta o cáncer no progresivo ≥ 24 semanas).

Los resultados de estado general de salud/calidad de vida obtenidos en el grupo de Kisqali + fulvestrant fueron parecidos a los del grupo del placebo + fulvestrant. El parámetro preespecificado principal de calidad de vida fue el tiempo transcurrido hasta el deterioro del estado general de salud. Se consideró que existía un «deterioro definitivo del 10%» en caso de muerte (por cualquier causa) o de empeoramiento de la puntuación de la escala QLQ-C30 del EORTC para el estado general de salud en $\geq 10\%$ con respecto al inicio sin que después se observara mejoría por encima de ese límite durante el período de tratamiento. La adición de Kisqali al fulvestrant se tradujo en un aumento del tiempo transcurrido hasta el deterioro de la puntuación general de la escala QLQ-C30 del EORTC en comparación con la adición del placebo al fulvestrant (medianas: NE y 19,4 meses, respectivamente; HR = 0,795; [IC del 95%: 0,602; 1,050]; $p = 0,051$).

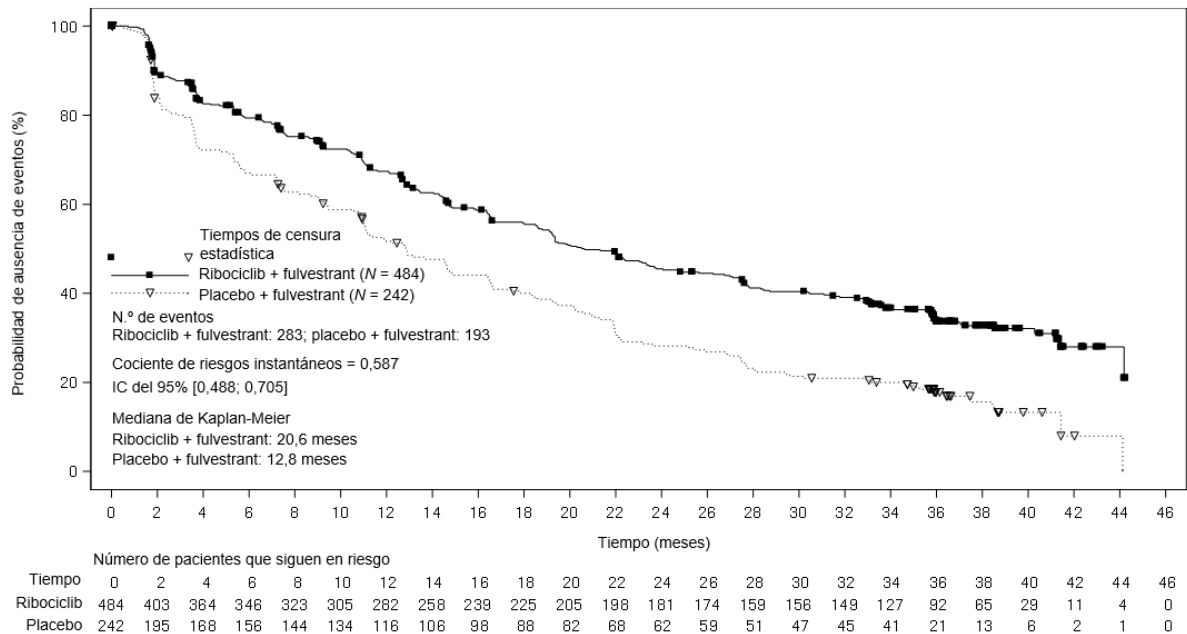
Análisis final de la SG

En el momento del análisis principal no se había alcanzado la mediana de SSP en las pacientes tratadas en primera línea, por lo que en el segundo análisis intermedio de la SG se hizo una actualización descriptiva de los resultados de eficacia principales (SSP). En la Tabla 12-10 se resumen los resultados de SSP actualizados y en la Figura 12-14 se presenta la curva de Kaplan-Meier.

Tabla 12-10 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia principales (SSP) basados en la evaluación del investigador (fecha límite: 3 de junio de 2019)

| | Kisqali + fulvestrant N = 484 | Placebo + fulvestrant N = 242 |
|-------------------------------------|--|--|
| Supervivencia sin progresión | | |
| Mediana de SSP [meses] (IC del 95%) | 20,6 (18,6; 24,0) | 12,8 (10,9; 16,3) |
| HR (IC del 95%) | 0,587 (0,488; 0,705) | |

Figura 12-14 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP basada en la evaluación del investigador (PCA) (fecha límite: 3 de junio de 2019)



Se obtuvieron resultados concordantes en los subgrupos preespecificados de edad, quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes o neoadyuvantes previas, afectación hepática o pulmonar y cáncer con metástasis solo óseas. En la Tabla 12-11 se presenta el análisis por subgrupos de endocrinoterapia anterior.

Tabla 12-11 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia (SSP) por subgrupos de endocrinoterapia anterior (fecha límite: 3 de junio de 2019)

| | Análisis actualizado de la SSP por subgrupos de endocrinoterapia anterior (fecha límite: 3 de junio de 2019) | |
|--------------------------------------|--|--------------------|
| | 600 mg de ribociclib N = 237 | Placebo N = 128 |
| Primera línea | | |
| Número de eventos, n [%] | 112 (47,3) | 95 (74,2) |
| Mediana de SSP [meses] (IC del 95%) | 33,6 (27,1; 41,3) | 19,2 (14,9; 23,6) |
| HR (IC del 95%) | 0,546 (0,415; 0,718) | |
| Segunda línea o con recaída temprana | 600 mg de ribociclib N = 237 | Placebo N = 109 |
| Número de eventos, n [%] | 167 (70,5) | 95 (87,2) |
| Mediana de SSP [meses] (IC del 95%) | 14,6 (12,5; 18,6) | 9,1 (5,8; 11,0) |
| HR (IC del 95%) | 0,571 (0,443; 0,737) | |

IC: intervalo de confianza

Primera línea = pacientes con cáncer de mama avanzado recién diagnosticado (de novo) o que presentaron recaída más de 12 meses después de finalizar la endocrinoterapia adyuvante o neoadyuvante sin tratamiento contra la enfermedad avanzada o metastásica

Segunda línea o con recaída temprana = pacientes que presentaron recaída durante los 12 meses siguientes a la finalización de la endocrinoterapia adyuvante o neoadyuvante sin tratamiento contra la enfermedad avanzada o metastásica (recaída temprana); o recaída más de 12 meses después de finalizar la endocrinoterapia adyuvante o neoadyuvante con progresión subsiguiente después de una línea de endocrinoterapia contra la enfermedad avanzada o metastásica; o cáncer de mama avanzado o metastásico al momento del diagnóstico, que empeoró después de una línea de endocrinoterapia contra la enfermedad avanzada sin tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo de la enfermedad temprana.

En el segundo análisis intermedio previsto de la SG se superó el umbral de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) que se había estipulado para interrumpir anticipadamente el estudio por eficacia, ya que se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG.

En la Tabla 12-12 y la Figura 12-15 se presentan los resultados de este análisis intermedio de la SG (fecha límite: 3 de junio de 2019).

Tabla 12-12 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Resultados de eficacia (SG) (fecha límite: 3 de junio de 2019)

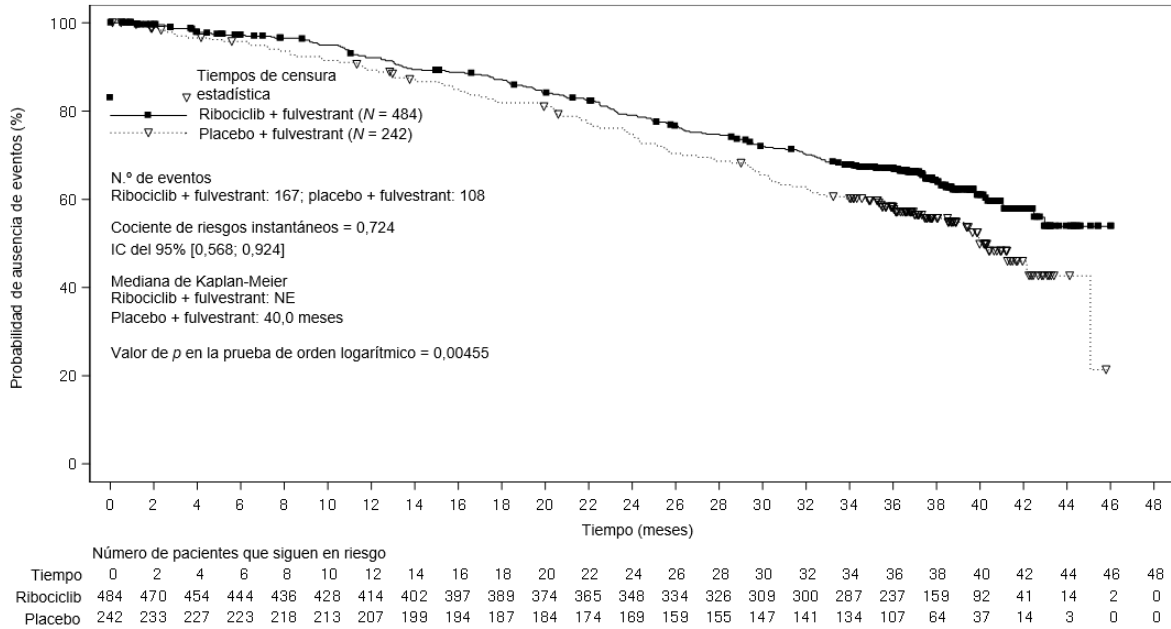
| | Kisqali 600 mg | Placebo |
|------------------------------------|----------------------|-------------|
| Población total de estudio | N = 484 | N = 242 |
| Número de eventos, n [%] | 167 (34,5) | 108 (44,6) |
| Mediana de SG [meses] (IC del 95%) | NE (NE; NE) | 40 (37; NE) |
| HR (IC del 95%) | 0,724 (0,568; 0,924) | |
| Valor de p | 0,00455 | |

- [1] El valor de p unilateral se obtuvo con una prueba del orden logarítmico estratificada por la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas y por la endocrinoterapia anterior según el SIR. El valor de p es unilateral y se contrasta con el límite de 0,01129 determinado por la función de gasto de α de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) teniendo en cuenta un nivel de significación global de 0,025.

- [2] El cociente de riesgos instantáneos se calculó con un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado por la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas y por la endocrinoterapia anterior según el SIR.

NE = No estimable.

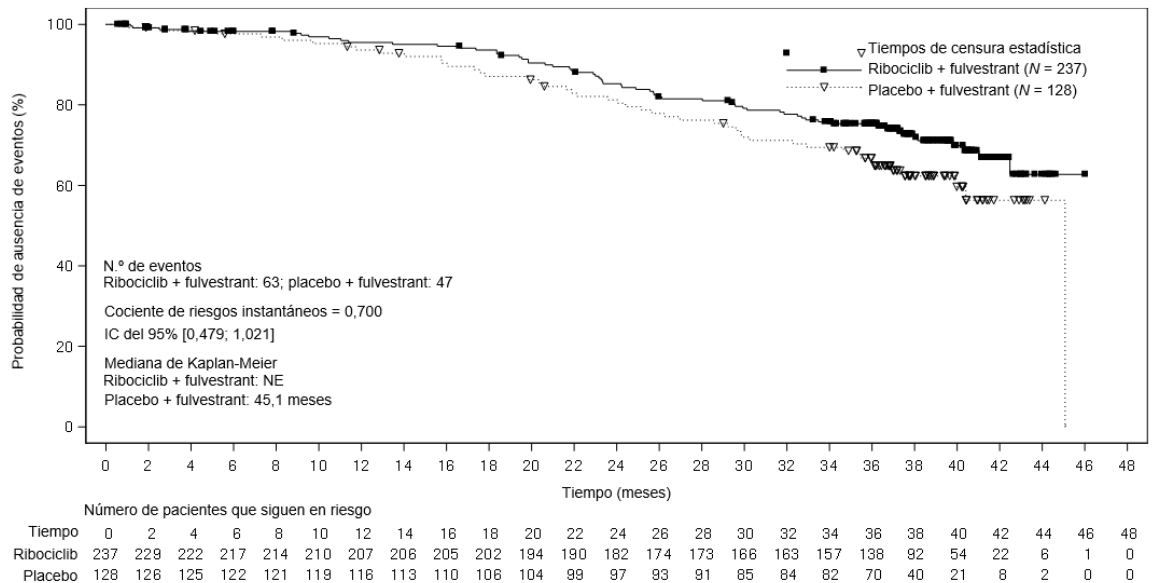
Figura 12-15 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA) (fecha límite: 3 de junio de 2019)



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

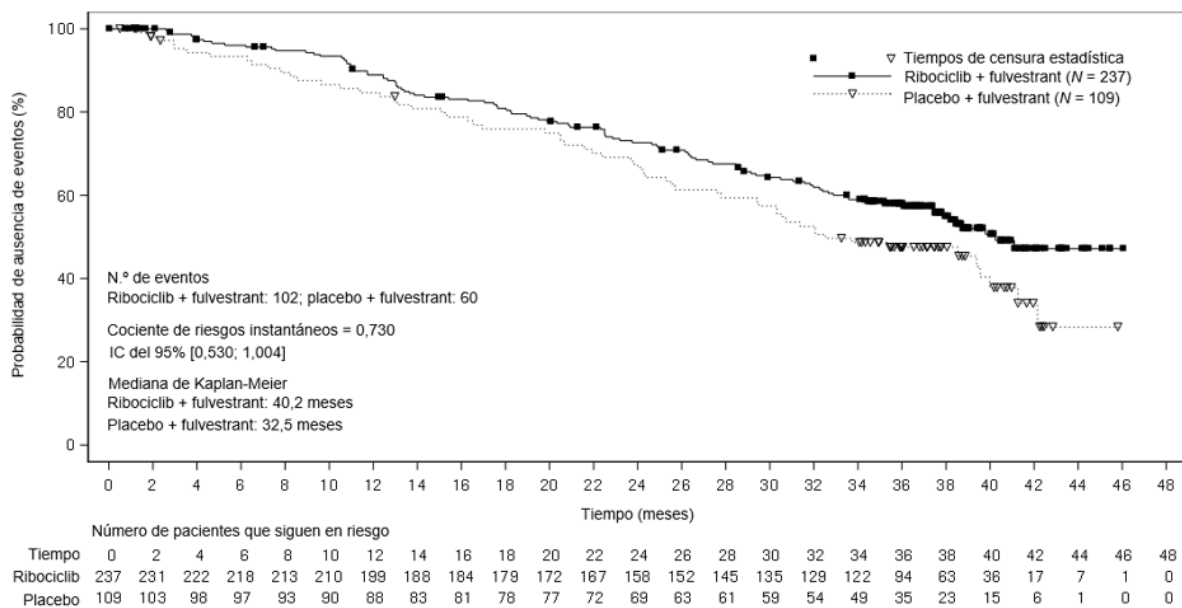
En las Figuras 12-16, 12-17 y 12-18 se presentan los resultados de los análisis de la SG por subgrupos.

Figura 12-16 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Curva de Kaplan-Meier de la SG en pacientes sin tratamiento anterior que presentaban enfermedad metastásica o avanzada (PCA; fecha límite: 3 de junio de 2019)



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

Figura 12-17 Estudio MONALEESA-3 (F2301) - Curva de Kaplan-Meier de la SG en pacientes que habían recibido hasta una línea de tratamiento contra la enfermedad metastásica o avanzada (PCA; fecha límite: 3 de junio de 2019)



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

Además, en la población total de estudio, el tiempo transcurrido hasta la muerte o la progresión con la siguiente línea de tratamiento (SSP2) fue mayor en las pacientes del grupo de Kisqali que en las del grupo del placebo (HR = 0,670 [IC del 95%: 0,542; 0,830]). La mediana de SSP2 fue de 39,8 meses (IC del 95%: 32,5; NE) en el grupo de Kisqali y de 29,4 meses (IC del 95%: 24,1; 33,1) en el del placebo.

Eficacia clínica en pacientes aquejadas de cáncer de mama avanzado con RH+ y HER2- (estudio CLEE011X2107)

El ensayo CLEE011X2107 es un estudio multicéntrico de fase Ib de la combinación de Kisqali con letrozol, administrados con o sin alpelisib, en pacientes adultas aquejadas de cáncer de mama avanzado con RH+ y HER2-. La combinación de 600 mg/d de Kisqali (administrado durante 3 semanas, seguidas de una semana sin tratamiento) y 2,5 mg/d de letrozol se estudió en la fase de administración de dosis escalonadas (pacientes con tratamiento previo [$n = 19$]) y en la fase de administración ampliada de la dosis (pacientes en primera línea [$n = 28$]) en un grupo de este estudio.

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

Estudio CLEE011A2404 (COMPLEMENT-1)

Kisqali se evaluó en un estudio clínico de fase IIIb, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en el que se comparó el ribociclib en combinación con letrozol en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas y varones con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de HER2 que no habían recibido hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada. Las mujeres premenopáusicas y los varones también recibieron goserelina o leuprolida

En el estudio participaron 3246 pacientes, incluidos 39 varones, que recibieron 600 mg de Kisqali por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso; 2,5 mg de letrozol por vía oral una vez al día durante 28 días; 3,6 mg de goserelina como implante subcutáneo inyectable o 7,5 mg de leuprolida como inyección intramuscular administrada el día 1 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

En la Tabla 12-13 se resumen los resultados de eficacia obtenidos en pacientes varones.

Tabla 12-13 Resultados de eficacia del estudio COMPLEEMENT-1 (A2402) en pacientes varones¹ según la evaluación del investigador (población por intención de tratar)

| | Kisqali + letrozol + goserelina o leuprolida |
|-----------------------------------|--|
| TRG^{*,2} | N = 32 |
| (IC del 95%) | 46,9 (29,1; 65,3) |
| DR³ | N = 15 |
| Mediana (meses, IC del 95%) | NA (21,3; NA) |
| Pacientes con DR ≥12 meses, n (%) | 12 (80,0%) |
| TBC⁴ | |
| (IC del 95%) | 71,9 (53,3; 86,3) |

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; TRG: tasa de respuesta global; DR: duración de la respuesta; TBC: tasa de beneficio clínico.

*Basado en respuestas confirmadas.

¹ Pacientes con cáncer mensurable; 7 pacientes no tenían cáncer mensurable.

² Evaluación del investigador.

³ Proporción de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial.

⁴ Proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (cáncer estable o cáncer con respuesta incompleta o cáncer no progresivo ≥ 24 semanas).

13 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_{máx} clínica prevista)

Toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas (con la pauta de 3 semanas de tratamiento y 1 semana sin tratamiento) de 27 semanas de duración en ratas y de 39 semanas de duración en perros revelaron que el principal órgano afectado por la toxicidad del ribociclib era el sistema hepatobiliar (cambios proliferativos, colestasis, cálculos arenosos 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). A excepción de la atrofia observada en los testículos, que tendía a revertir, el resto de las alteraciones revirtieron por completo al cabo 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 fue 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 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

Genotoxicidad

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de mamífero *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

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

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

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

Los efectos en el útero o el cuello uterino y en las células intersticiales testiculares (células de Leydig) podrían guardar relación con la hipoprolactinemia persistente, secundaria a la disfunción de las células lactotropas hipofisarias por inhibición de la CDK4, que altera el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Entre los mecanismos que explicarían los hallazgos tiroideos en los machos figuran una inducción de enzimas microsómicas hepáticas propia de los roedores o a una desregulación del eje hipotálamo-hipófiso-testicular y tiroideo secundaria a una hipoprolactinemia específica persistente.

Cualquier posible aumento del cociente estrógeno/progesterona en los seres humanos a través de este mecanismo se vería compensado por la acción inhibitoria de la terapia antiestrogénica concomitante sobre la síntesis de estrógenos, ya que, en los seres humanos, Kisqali está indicado en combinación con un fármaco que reduce los niveles de estrógeno.

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

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No aplicable.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C

La información puede diferir en algunos países.

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