ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,344 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Color violeta grisáceo claro, sin ranura, redondo, curvado con los bordes biselados (diámetro aproximado: 11,1 mm), grabado con «RIC» en una cara y «NVR» en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kisqali está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo.

En mujeres pre o perimenopáusicas el tratamiento hormonal se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Kisqali lo debe iniciar un médico con experiencia en el uso de tratamientos para el cáncer.

Posología

La dosis recomendada es de 600 mg de ribociclib (tres comprimidos recubiertos con película de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días. El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

Kisqali se debe utilizar junto con 2,5 mg de letrozol o bien otro inhibidor de la aromatasa o con 500 mg de fulvestrant.

Cuando se utiliza Kisqali en combinación con un inhibidor de la aromatasa, el inhibidor de la aromatasa se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada durante todo el ciclo de 28 días. Para más información, consulte la Ficha Técnica (FT) del inhibidor de la aromatasa.

Cuando se utiliza Kisqali en combinación con fulvestrant, fulvestrant se administra por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Para más información, consulte la Ficha Técnica (FT) de fulvestrant.

El tratamiento de mujeres pre y perimenopáusicas con las combinaciones aprobadas de Kisqali debe incluir también un agonista de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

Kisqali se puede tomar con o sin comida (ver sección 4.5). Se debe recomendar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana. Si el paciente vomita después de tomar la dosis o bien se olvida de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional. Se debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual.

Modificaciones de dosis
El manejo de las reacciones adversas (RAs) graves o no tolerables puede requerir la interrupción temporal de la dosis, una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kisqali. Si se necesita reducir la dosis, en la Tabla 1 se muestran las pautas de reducción de dosis recomendadas.

Tabla 1 Pautas de modificación de dosis recomendadas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos de 200 mg
Dosis inicial	600 mg/día	3
Primera reducción de dosis	400 mg/día	2
Segunda reducción de dosis	200 mg*/día	1
* Si se necesita reducir la dosis por debajo de 200 mg/día, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente.		

Las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 resumen las recomendaciones para la interrupción, reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento con Kisqali, en el caso de RAs específicas. El criterio clínico del médico debe guiar el plan para cada paciente de acuerdo a la valoración del beneficio/riesgo individual (ver sección 4.4).

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali se debe realizar un hemograma completo (HC). Después de iniciar el tratamiento, se debe controlar el HC cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al inicio de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y tratamiento – Neutropenia

	Grado 1 o 2* (RAN 1000/mm^3 - ≤LIN)	**Grado 3*** (RAN 500 - <1000/mm^3)	**Grado 3* neutropenia febril****	**Grado 4*** (RAN <500/mm^3)
Neutropenia	No se requiere ajuste de dosis	Interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤2. Reanudar el tratamiento con Kisqali al mismo nivel de dosis. Si recurre la toxicidad a grado 3: interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤2, después reanudar Kisqali y reducir en 1 nivel de dosis.	Interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤2. Reanudar el tratamiento con Kisqali y reducir en 1 nivel de dosis.	Interrupción de la dosis hasta la recuperación a grado ≤2. Reanudar el tratamiento con Kisqali y reducir en 1 nivel de dosis.
* Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE= Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events») ** Neutropenia de grado 3 con un episodio de fiebre >38,3°C (o por encima de 38°C durante más de una hora y/o infección concurrente) RAN = recuento absoluto de neutrófilos; LIN = límite inferior de la normalidad				

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali se deben realizar pruebas de la función hepática (PFH). Después de iniciar el tratamiento se deben realizar PFHs cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al inicio de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si se detectan anomalías de grado ≥2, se recomienda un control más frecuente.

Tabla 3 Modificación de la dosis y tratamiento – Toxicidad hepatobiliar

	Grado 1* **(> LSN – 3 x LSN)**	**Grado 2*** **(>3 a 5 x LSN)**	**Grado 3*** **(>5 a 20 x LSN)**	**Grado 4*** **(>20 x LSN)**
Elevaciones de AST y/o de ALT respecto al valor basal **, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x LSN	No se requiere ajuste de dosis.	Valor basal grado <2: Interrumpir la dosis hasta la recuperación a ≤ grado basal, después reanudar el tratamiento con Kisqali al mismo nivel de dosis. Si recurre el grado 2, reiniciar Kisqali al siguiente nivel de dosis inferior. Valor basal = grado 2: No interrumpir la dosis.	Interrumpir la dosis de Kisqali hasta la recuperación a ≤ grado basal, después reiniciar al próximo nivel de dosis inferior. Si recurre el grado 3, suspender el tratamiento con Kisqali.	Suspender el tratamiento con Kisqali.
Elevaciones combinadas de AST y/o ALT junto con un aumento de la bilirrubina total, en ausencia de colestasis	Si los pacientes desarrollan ALT y/o AST >3x LSN junto con bilirrubina total >2x LSN independientemente del grado basal, suspender el tratamiento con Kisqali.			
* Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE= Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events») ** Valor basal = antes de iniciar el tratamiento LSN = límite superior de la normalidad				

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali se debe evaluar el ECG. Después de iniciar el tratamiento, se debe repetir el ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo, y posteriormente según esté clínicamente indicado. En caso de prolongación del QTcF durante el tratamiento, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Tabla 4 Modificación de la dosis y tratamiento – Prolongación de QT

ECGs con QTcF >480 mseg	1. Se debe interrumpir la dosis 2. Si se resuelve la prolongación del QTcF a <481 mseg, reiniciar el tratamiento al próximo nivel de dosis inferior. 3. Si recurre un QTcF ≥481 mseg, interrumpir la dosis hasta que se resuelva el QTcF a <481 mseg y después reiniciar Kisqali al próximo nivel de dosis inferior.
ECGs con QTcF >500 mseg	Si el QTcF es superior a 500 mseg, interrumpir el tratamiento con Kisqali hasta que el QTcF sea <481 mseg y entonces reanudar Kisqali al próximo nivel de dosis más bajo. Interrumpir permanentemente el tratamiento con Kisqali si el intervalo QTcF es superior a 500 mseg o se ha prolongado más de 60 mseg respecto al valor basal, junto con torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave.

Tabla 5 Modificación de la dosis y tratamiento – EPI/neumonitis

	Grado 1* (asintomático)	**Grado 2*** (sintomático)	**Grado 3 o 4*** (grave)
EPI/neumonitis	No se requiere ajuste de dosis. Iniciar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado.	Interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤1, entonces reanudar el tratamiento con Kisqali al próximo nivel de dosis inferior**.	Suspender Kisqali
* Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events») **Se debe realizar una evaluación individualizada del balance beneficio-riesgo al considerar reanudar el tratamiento con Kisqali EPI = Enfermedad pulmonar intersticial			

Tabla 6 Modificación de la dosis y tratamiento – Otras toxicidades *

Otras toxicidades	**Grado 1 o 2****	**Grado 3****	**Grado 4****
	No se requiere ajuste de dosis. Iniciar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado.	Interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤1, entonces reanudar el tratamiento con Kisqali al mismo nivel de dosis. Si recurre el grado 3, reanudar el tratamiento con Kisqali al próximo nivel de dosis inferior.	Suspender Kisqali.
* Excluyendo neutropenia, hepatotoxicidad, prolongación del intervalo QT e EPI/neumonitis. ** Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events»)			

Consultar la FT del inhibidor de la aromatasa, de fulvestrant o del agonista de LHRH administrado conjuntamente para las instrucciones sobre modificación de dosis y otra información de seguridad relevante, en caso de toxicidad.

Modificación de la dosis para el uso de Kisqali con inhibidores potentes de CYP3A4
Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibir CYP3A4. Si los pacientes tienen que recibir un inhibidor potente de CYP3A4 de forma concomitante con ribociclib, se debe reducir la dosis de Kisqali a 400 mg una vez al día (ver sección 4.5).

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

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

Debido a la variabilidad interpaciente, los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos para todos los pacientes, por lo tanto se recomienda un control estrecho de los signos de toxicidad. Si se suspende el inhibidor potente, la dosis de Kisqali se debe cambiar a la dosis utilizada antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A4 después de, como mínimo, 5 vidas medias del inhibidor potente de CYP3A4 (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda una dosis inicial de 200 mg en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado el uso de Kisqali en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase Child-Pugh B) y con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) pueden presentar un aumento de la exposición a ribociclib (menos de 2 veces) y se recomienda una dosis inicial de 400 mg de Kisqali una vez al día (ver sección 5.2).

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

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de más de 65 años (ver sección 5.2).

Forma de administración

Kisqali se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin comida. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben masticar, triturar o partir antes de tragar. No se debe ingerir ningún comprimido si está roto, agrietado o que no esté intacto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cacahuetes, soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad visceral crítica

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

Neutropenia

En función de la gravedad de la neutropenia, el tratamiento con Kisqali se puede tener que interrumpir, reducir o suspender, tal como se describe en la Tabla 2 (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Toxicidad hepatobiliar

Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con Kisqali. Después de iniciar el tratamiento se debe controlar la función hepática (ver las secciones 4.2 y 4.8).

En función de la gravedad de las elevaciones de transaminasas, el tratamiento con Kisqali se puede tener que interrumpir, reducir o suspender, tal como se describe en la Tabla 3 (ver las secciones 4.2 y 4.8). No se han establecido recomendaciones para los pacientes que presentan elevaciones de AST/ALT de grado ≥ 3 en el inicio del tratamiento.

Prolongación del intervalo QT

En el ensayo E2301 (MONALEESA-7) se observó un aumento del intervalo QTcF de >60 mseg respecto al valor inicial en 14/87 pacientes (16,1%) que recibieron Kisqali más tamoxifeno y en 18/245 pacientes (7,3%) que recibieron Kisqali más un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (NSAI). No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Se debe evaluar el ECG antes de iniciar el tratamiento. Sólo se debe iniciar el tratamiento con Kisqali en pacientes con valores de QTcF inferiores a 450 mseg. Se debe repetir el ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo, posteriormente según esté clínicamente indicado (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Se debe realizar un control adecuado de los electrolitos séricos (incluyendo potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al inicio de los primeros 6 ciclos y posteriormente, según esté clínicamente indicado. Se debe corregir cualquier anomalía antes de iniciar el tratamiento con Kisqali y durante el tratamiento con Kisqali.

Se debe evitar el uso de Kisqali en pacientes que ya presentan o que tienen un riesgo significativo de presentar una prolongación del intervalo QTc. Esto incluye pacientes:

- con síndrome de QT largo;
- con enfermedad cardiaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias;
- con alteraciones de los electrolitos.

Se debe evitar el uso de Kisqali con medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc y/o con inhibidores potentes de CYP3A4, puesto que esto puede suponer una prolongación del intervalo QTcF clínicamente significativa (ver las secciones 4.2, 4.5 y 5.1). Si no se puede evitar el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día (ver las secciones 4.2 y 4.5).

En función de la prolongación de QT observada durante el tratamiento, se puede tener que interrumpir, reducir o suspender el tratamiento con Kisqali, tal como se describe en la Tabla 4 (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Reacciones cutáneas graves

Se ha notificado necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas que pueden sugerir reacciones cutáneas graves (p.ej. erupción cutánea generalizada progresiva, a menudo con ampollas o lesiones mucosas), se debe interrumpir el tratamiento con Kisqali inmediatamente.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis con Kisqali. Se debe monitorizar la aparición de síntomas pulmonares en los pacientes que puedan ser indicativos de EPI/neumonitis, que pueden incluir hipoxia, tos y disnea y se deben realizar las modificaciones de dosis según lo descrito en la Tabla 5 (ver sección 4.2).

Dependiendo de la gravedad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, puede ser necesario interrumpir, reducir la dosis o suspender el tratamiento según se describe en la Tabla 5 (ver sección 4.2).

Aumento de creatinina en sangre

Ribociclib puede causar un aumento de creatinina en la sangre al ser un inhibidor de los transportadores renales, el transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2) y la proteína 1 de extrusión de toxinas y multifármacos (MATE1), que están implicados en la secreción activa de creatinina desde los túbulos proximales (ver sección 4.5). En caso de aumento de creatinina en la sangre durante el tratamiento, se recomienda realizar una evaluación más extensa de la función renal para excluir la insuficiencia renal.

Sustratos de CYP3A4

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

Insuficiencia renal

La dosis de inicio recomendada de 200 mg para pacientes con insuficiencia renal grave se estima que supone una exposición un 45% inferior aproximadamente, comparado con la dosis de inicio estándar en pacientes con función renal normal. No se ha estudiado la eficacia con esta dosis de inicio. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave con un control estrecho de los signos de toxicidad (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben usar un método efectivo de anticoncepción mientras están tomando Kisqali y durante al menos 21 días después de la última dosis (ver sección 4.6).

Lecitina de soja

Kisqali contiene lecitina de soja. Los pacientes que tienen hipersensibilidad al cacahuete o a la soja no deben tomar Kisqali (ver sección 4.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ribociclib

Ribociclib se metaboliza principalmente mediante CYP3A4. Por lo tanto, los medicamentos que pueden influir sobre la actividad enzimática de CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética de ribociclib. La administración conjunta en individuos sanos del inhibidor potente de CYP3A4 ritonavir (100 mg dos veces al día durante 14 días) con una dosis única de 400 mg de ribociclib, aumentó la exposición (AUC_{inf}) y el pico de concentración (C_{max}) de ribociclib 3,2 y 1,7 veces, respectivamente, comparado con una dosis única de 400 mg de ribociclib. Las C_{max} y AUC_{last} para LEQ803 (un metabolito importante de ribociclib que supone menos del 10% de la exposición original) disminuyeron en un 96% y 98%, respectivamente. Se estimó mediante una simulación farmacocinética con base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés) que la administración conjunta de ritonavir (100 mg dos veces al día) y múltiples dosis diarias de ribociclib puede aumentar la C_{max} y el $AUC_{0\text{-}24h}$ de ribociclib en el estado estacionario unas 1,5 y 1,8 veces, respectivamente.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 incluyendo, aunque no exclusivamente, los siguientes: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol (ver sección 4.4). Se deben considerar medicamentos concomitantes alternativos con menos potencial para inhibir CYP3A4 y se debe controlar a los pacientes para detectar las RAs relacionadas con ribociclib (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Si no se puede evitar la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de Kisqali tal como se describe en la sección 4.2. Sin embargo, no se dispone de datos clínicos con estos ajustes de dosis. Debido a la variabilidad interpaciente, los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los pacientes, por lo tanto se recomienda un control estrecho de las RAs relacionadas con ribociclib. En caso de aparición de toxicidad relacionada con ribociclib, se debe modificar la dosis o se debe interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva la toxicidad (ver las secciones 4.2 y 5.2). Si se suspende el inhibidor potente de CYP3A4, después de al menos 5 vidas medias del inhibidor de CYP3A4 (consultar la ficha técnica del inhibidor de CYP3A4 en cuestión), Kisqali se debe reanudar a la misma dosis utilizada antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4.

Las simulaciones farmacocinéticas con base fisiológica sugieren que para una dosis de 600 mg de ribociclib, un inhibidor moderado de CYP3A4 (eritromicina) puede aumentar la C_{max} y AUC de ribociclib en el estado estacionario 1,1 veces y 1,1 veces, respectivamente. Para pacientes a los que se había reducido la dosis de ribociclib a 400 mg una vez al día, el aumento en la C_{max} y AUC en el estado estacionario se estimó en 1,1 y 1,2 veces respectivamente. El efecto a la dosis de 200 mg una vez al día previsto fue un aumento de 1,3 y 1,5 veces, respectivamente. No se requieren ajustes de dosis de ribociclib al inicio del tratamiento con inhibidores leves o moderados de CYP3A4. Sin embargo, se recomienda un control de las RAs relacionadas con ribociclib.

Se debe advertir a los pacientes que eviten tomar pomelo o zumo de pomelo. Se sabe que estos inhiben los enzimas del citocromo CYP3A4 y pueden aumentar la exposición de ribociclib.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ribociclib

La administración conjunta en individuos sanos del inductor potente de CYP3A4 rifampicina (600 mg diarios durante 14 días) con una dosis única de 600 mg de ribociclib disminuyó las AUC_{inf} y C_{max} en un 89% y 81%, respectivamente, comparado con una dosis única de 600 mg de ribociclib administrada sola. La C_{max} de LEQ803 aumentó 1,7 veces y la AUC_{inf} disminuyó un 27%, respectivamente. Por lo tanto el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 puede suponer una disminución en la exposición y consecuentemente un riesgo de falta de eficacia. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4, incluyendo, aunque no exclusivamente, fenitoina, rifampicina, carbamacepina e Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*. Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo sin potencial o con un mínimo potencial de inducir CYP3A4.

No se ha estudiado el efecto de un inductor moderado de CYP3A4 sobre la exposición de ribociclib. Las simulaciones farmacocinéticas con base fisiológica sugieren que un inductor moderado de CYP3A4 (efavirenz) puede disminuir la C_{max} y AUC de ribociclib en el estado estacionario en un 51% y un 70%, respectivamente. Por lo tanto, el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A4 puede suponer una disminución en la exposición y consecuentemente un riesgo de eficacia alterada, en particular en pacientes tratados con ribociclib a 400 mg o 200 mg una vez al día.

Sustancias a las que Kisqali puede alterar su concentración plasmática

Ribociclib es un inhibidor de CYP3A4 de moderado a potente y puede interaccionar con medicamentos que se metabolizan por vía CYP3A4, lo que puede suponer un aumento de las concentraciones plasmáticas del medicamento utilizado de forma concomitante.

La administración conjunta de midazolam (sustrato de CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición de midazolam en un 280% (3,80 veces) en individuos sanos, comparado con la administración de midazolam solo. Las simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos con base fisiológica sugirieron que Kisqali administrado a la dosis clínicamente relevante de 600 mg se espera que aumente el AUC de midazolam unas 5,2 veces. Por lo tanto, en general, cuando se administra ribociclib de forma conjunta con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica del otro medicamento para comprobar las recomendaciones sobre la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4. Se recomienda precaución en caso de uso concomitante con sustratos de CYP3A4 sensibles con un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.4). Se puede tener que reducir la dosis de un sustrato de CYP3A4 sensible con un estrecho margen terapéutico, incluyendo, aunque no exclusivamente, alfentanilo, ciclosporina, everolimus, fentanilo, sirolimus y tacrolimus, puesto que ribociclib puede aumentar su exposición.

Se debe evitar la administración conjunta de ribociclib a la dosis de 600 mg con los siguientes sustratos de CYP3A4: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimocida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafilo, midazolam, triazolam.

La administración conjunta de cafeína (sustrato de CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición de cafeína un 20% (1,20 veces), comparado con la administración de cafeína sola, en individuos sanos. A la dosis clínicamente relevante de 600 mg, las simulaciones que utilizan modelos PBPK predijeron sólo efectos inhibidores débiles de ribociclib sobre los sustratos de CYP1A2 (aumento del AUC de <2 veces).

Sustancias que son sustratos de transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indican que ribociclib tiene un potencial para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 y BSEP. Se recomienda precaución y un control de la toxicidad durante el tratamiento concomitante con sustratos sensibles de estos transportadores que muestran un estrecho margen terapéutico, incluyendo aunque no exclusivamente digoxina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y metformina.

Interacciones fármaco-alimentos

Kisqali se puede administrar con o sin comida (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Medicamentos que elevan el pH gástrico

Ribociclib muestra una alta solubilidad a un pH de 4,5 o inferior y en medios relevantes biológicamente (a pH 5,0 y 6,5). No se ha evaluado en un ensayo clínico la administración conjunta de ribociclib con medicamentos que elevan el pH gástrico; sin embargo no se observó una absorción de ribociclib alterada en los análisis farmacocinéticos de la población y farmacocinéticos no compartimentales.

Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y letrozol

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y los análisis farmacocinéticos de la población, indican que no hay interacción de fármacos entre ribociclib y letrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos.

Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anastrozol

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no hay interacción clínicamente relevante entre ribociclib y anastrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos.

Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y fulvestrant

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no se observan efectos clínicamente relevantes de fulvestrant sobre la exposición a ribociclib después de la administración conjunta de estos medicamentos.

Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y tamoxifeno

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que la exposición a tamoxifeno aumentó aproximadamente 2 veces después de la administración conjunta de ribociclib y tamoxifeno.

Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales (ver sección 4.6).

Interacciones previstas

Medicamentos antiarrítmicos y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT
Se debe evitar la administración conjunta de Kisqali con medicamentos con un conocido potencial para prolongar el intervalo QT como medicamentos antiarrítmicos (incluyendo, aunque no exclusivamente, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol), y otros medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT (incluyendo, aunque no exclusivamente, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridilo, pimocida y ondansetron intravenoso) (ver sección 4.4). No se recomienda tampoco el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con Kisqali deben utilizar anticonceptivos efectivos (p.ej. anticoncepción de doble barrera) durante el tratamiento y durante al menos 21 días después de finalizar el tratamiento con Kisqali.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En base a los hallazgos en animales, ribociclib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Kisqali durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si ribociclib está presente en la leche humana. No existen datos sobre los efectos de ribociclib en lactantes o los efectos de ribociclib sobre la producción de leche. Ribociclib y sus metabolitos pasan rápidamente a la leche de las ratas lactantes. Las pacientes que están tomando Kisqali no deben dar lactancia materna durante al menos 21 días después de la última dosis.

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles sobre los efectos de ribociclib en la fertilidad. En base a los estudios en animales, ribociclib puede alterar la fertilidad en hombres en edad fértil (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kisqali sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso que presenten fatiga, mareo o vértigo durante el tratamiento con Kisqali (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RAs) más frecuentes (notificadas con una frecuencia ≥20%) en el conjunto de datos agrupados para las cuales la frecuencia para Kisqali más cualquier combinación supera la frecuencia de placebo más cualquier combinación fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga, diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las RAs de grado 3/4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia ≥20%) en el conjunto de datos agrupados para las cuales la frecuencia para Kisqali más cualquier combinación supera la frecuencia de placebo más cualquier combinación fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga, hipofosfatemia y vómitos.

Se notificaron reducciones de dosis debido a efectos adversos, independientemente de la causalidad, en un 39,5% de los pacientes que recibieron Kisqali en los ensayos clínicos fase III independientemente de la combinación y se notificaron interrupciones permanentes del tratamiento en un 8,7% de los pacientes que recibieron Kisqali y cualquier combinación en los ensayos clínicos fase III.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de seguridad global de Kisqali está basada en el conjunto de datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali en combinación con tratamiento hormonal (N=582 en combinación con un inhibidor de la aromatasa y N=483 en combinación con fulvestrant) y que fueron incluidos en los ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, doble-ciego, aleatorizados (MONALEESA-2, MONALEESA-7 subgrupo de NSAI y MONALEESA-3) en cáncer de mama avanzado o metastásico HER2-negativo, HR-positivo. Se han identificado RAs adicionales después de la comercialización.

La mediana de duración de exposición al tratamiento del estudio en el conjunto de datos agrupados de los estudios fase III fue de 19,2 meses, con un 61,7% de pacientes expuestos ≥12 meses.

Se listan las reacciones adversas de los ensayos clínicos de fase III (Tabla 7) de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en tres ensayos clínicos de fase III y durante la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infecciones[1]	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia Trombocitopenia, neutropenia febril	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito Hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia	Muy frecuente Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea, mareo	Muy frecuentes
Vértigo	Frecuente
Trastornos oculares	
Aumento de lagrimeo, sequedad ocular	Frecuentes
Trastornos cardiacos	
Síncope	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea, tos Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal[2], estomatitis, dispepsia Disgeusia	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	
Hepatotoxicidad[3]	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Alopecia, erupción[4], prurito Piel seca, eritema, vitiligo Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Muy frecuentes Frecuentes Rara Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor de espalda	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga, edema periférico, pirexia, astenia	Muy frecuentes
Dolor orofaríngeo, boca seca	Frecuentes
Exploraciones complementarias	
Pruebas de función hepática anormales[5] Aumento de creatinina en la sangre, prolongación de QT en el electrocardiograma	Muy frecuente Frecuentes

[1]Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%).
[2]Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior.
[3]Hepatotoxicidad: citolisis hepática, daño hepatocelular, daño hepático inducido por el fármaco (<1%), hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmune (un único caso).
[4]Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica.
[5]Pruebas de función hepática anómalas: aumento de ALT, aumento de AST, aumento de bilirrubina en sangre.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia
La neutropenia fue la reacción adversa notificada de forma más frecuente (75,4%) y se notificó una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 en un 62,0% de los pacientes que recibieron Kisqali más cualquier combinación en los ensayos de fase III.

Entre los pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 17 días, para aquellos pacientes que presentaron un acontecimiento. La mediana de tiempo hasta la resolución del grado ≥3 (hasta la normalización o a grado <3) fue de 12 días en los grupos de Kisqali más cualquier combinación, después de la interrupción y/o reducción y/o suspensión del tratamiento. Se notificó neutropenia febril en alrededor del 1,7% de los pacientes expuestos a Kisqali en los ensayos de fase III. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen de forma rápida la aparición de fiebre.

Según su gravedad, la neutropenia se manejó mediante controles de laboratorio, interrupción del tratamiento y/o modificación de la dosis. La suspensión del tratamiento debido a neutropenia fue baja (0,8%) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Toxicidad hepatobiliar
En los ensayos clínicos de fase III, se observaron acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en una proporción de pacientes mayor en los grupos de Kisqali más cualquier combinación que en los grupos de placebo más cualquier combinación (27,3% frente a 19,6%, respectivamente), con más efectos adversos de grado 3/4 notificados en los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación (13,2% frente a 6,1%, respectivamente). Se observaron aumentos de las transaminasas. Se notificaron aumentos de grado 3 o 4 de ALT (11,2% frente a 1,7%) y de AST (7,8% frente a 2,1%) en los grupos de Kisqali y placebo respectivamente. Se notificaron elevaciones concurrentes de ALT o AST superiores a tres veces el límite superior de la normalidad y de bilirrubina total de más de dos veces el límite superior de la normalidad, con fosfatasa alcalina normal, en ausencia de colestasis, en 6 pacientes (4 pacientes en el Ensayo A2301 [MONALEESA-2], cuyos niveles recuperaron la normalidad en 154 días y 2 pacientes en el Ensayo F2301 [MONALEESA-3] cuyos niveles recuperaron la normalidad en 121 y 532 días, respectivamente, después de interrumpir el tratamiento con Kisqali). No se notificó ninguno de estos casos en el Ensayo E2301 (MONALEESA-7).

Se notificaron interrupciones y/o ajustes de la dosis debidos a acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en un 12,3% de los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación, principalmente debidos al aumento de ALT (7,9%) y/o aumento de AST (7,3%). Se observaron interrupciones del tratamiento con Kisqali más cualquier combinación debidas a pruebas de la función hepática anormales o hepatotoxicidad en un 2,4% y 0,3% de los pacientes respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En los ensayos clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los eventos de aumentos de ALT o AST de grado 3 o 4 aparecieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Entre los pacientes que presentaron elevaciones de ALT/AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 92 días para los grupos de Kisqali más cualquier combinación. La mediana de tiempo hasta la resolución (hasta la normalización o a grado ≤2) fue de 21 días en los grupos de Kisqali más cualquier combinación.

Prolongación de QT
En el ensayo E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio de QTcF observado respecto al valor inicial fue aproximadamente 10 mseg superior en el subgrupo de tamoxifeno más placebo comparado con el subgrupo de NSAI más placebo, sugiriendo que tamoxifeno solo tenía un efecto de prolongación de QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF observados en el grupo de Kisqali más tamoxifeno. En el grupo de placebo apareció un aumento del intervalo QTcF de >60 mseg respecto al valor inicial en 6/90 pacientes (6,7%) que recibieron tamoxifeno y en ningún paciente que recibía un NSAI (ver sección 5.2). Se observó un aumento del intervalo QTcF de >60 mseg respecto al valor inicial en 14/87 pacientes (16,1%) que recibía Kisqali más tamoxifeno y en 18/245 pacientes (7,3%) que recibía Kisqali más un NSAI. No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (ver sección 5.1).

En los ensayos clínicos de fase III el 9,3% de los pacientes en los grupos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y el 3,5% en los grupos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant presentaron al menos un acontecimiento de prolongación del intervalo QT (incluyendo QT prolongado del ECG y síncope). La revisión de los datos de ECG mostró que 15 pacientes (1,4%) presentó un valor de QTcF post basal de >500 mseg, y 61 pacientes (5,8%) presentaron un aumento de >60 mseg respecto al valor inicial en los intervalos QTcF. No se notificó ningún caso de torsade de pointes. Se notificaron interrupciones/ajustes de dosis en un 2,9% de los pacientes tratados con Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant debido al QT prolongado del electrocardiograma y síncope.

El análisis de los datos de ECG mostró 55 pacientes (5,2%) y 12 pacientes (1,5%) con al menos un QTcF post-basal >480 mseg en los grupos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y los grupos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant, respectivamente. Entre los pacientes que presentaron una prolongación del QTcF >480 mseg, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 15 días independientemente de la combinación y estos cambios fueron reversibles con la interrupción y/o la reducción de la dosis (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal
En los tres ensayos pivotales, se trataron con ribociclib 341 pacientes con insuficiencia renal leve y 97 pacientes con insuficiencia renal moderada. No se incluyó ningún paciente con insuficiencia renal grave (ver sección 5.1). Se observó una correlación entre el grado de insuficiencia renal al inicio del tratamiento y los valores de creatinina en sangre durante el tratamiento. En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observaron ligeros aumentos en las tasas de prolongación del intervalo QT y trombocitopenia. Para consultar las recomendaciones de ajuste de dosis y monitorización de estas toxicidades ver las secciones 4.2 y 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Sólo existe experiencia limitada con casos notificados de sobredosis con Kisqali. En caso de sobredosis, pueden aparecer síntomas como náuseas y vómitos. Además, puede aparecer toxicidad hematológica (p.ej. neutropenia, trombocitopenia) y posible prolongación del QTc. Se deben iniciar medidas de soporte general en todos los casos de sobredosis según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EF02

Mecanismo de acción

Ribociclib es un inhibidor selectivo de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6, que da lugar a unos valores de 50% de inhibición (IC_{50}) de 0,01 (4,3 ng/ml) y 0,039 μM (16,9 ng/ml) en los ensayos bioquímicos, respectivamente. Estas quinasas se activan con la unión a las ciclinas D y desempeñan un papel fundamental en las vías de señalización que conducen a la progresión del ciclo celular y a la proliferación celular. El complejo ciclina D-CDK4/6 regula la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb).

In vitro, ribociclib disminuyó la fosforilación de pRb, lo que supone la detención del ciclo celular en la fase G1, y redujo la proliferación celular en las líneas celulares de cáncer de mama. *In vivo*, el tratamiento con ribociclib como agente único produjo regresiones tumorales que se correlacionaban con la inhibición de la fosforilación de pRb.

En los estudios *in vivo* que utilizaron un modelo de tejido de pacientes con cáncer de mama positivo para receptor estrogénico, las combinaciones de ribociclib y antiestrógenos (es decir, letrozol) provocaron una inhibición del crecimiento del tumor con una regresión sostenida del tumor y un retraso en el crecimiento de nuevo del tumor después de interrumpir la dosis, superior a las de cada sustancia sola. Adicionalmente, se evaluó la actividad antitumoral *in vivo* de ribociclib en combinación con fulvestrant en ratones inmunodeficientes con tejidos de cáncer de mama humano RE+ con ZR751 y la combinación con fulvestrant resultó en una inhibición completa del crecimiento del tumor.

Cuando se estudió ribociclib en un panel de líneas celulares de cáncer de mama con estado conocido del RE, ribociclib demostró ser más efectivo en líneas celulares de cáncer de mama con RE+ que en las de RE-. En los modelos preclínicos estudiados hasta ahora, se requirió una pRb intacta para la actividad de ribociclib.

Electrofisiología cardiaca
Se recogieron ECGs en serie, por triplicado, después de una dosis única y en el estado estacionario, para evaluar el efecto de ribociclib sobre el intervalo QTc en pacientes con cáncer avanzado. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico incluyó un total de 997 pacientes tratados con ribociclib a dosis entre 50 y 1 200 mg. El análisis sugirió que ribociclib causa aumentos en el intervalo QTc dependientes de la concentración. El cambio medio estimado de QTcF respecto al inicio para 600 mg de Kisqali en combinación con NSAI o fulvestrant fue de 22,0 mseg (IC 90%: 20,56-23,44) y 23,7 mseg (IC 90%: 22,31-25,08), respectivamente, a la C_{max} media geométrica observada en el estado estacionario comparado con 34,7 mseg (IC 90%: 31,64-37,78) en combinación con tamoxifeno (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo CLEE011A2301 (MONALEESA-2)
Se evaluó Kisqali en un ensayo clínico de fase III multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo, HER2 negativo que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, en combinación con letrozol, frente a letrozol solo.

Se aleatorizaron un total de 668 pacientes en una proporción de 1:1 para recibir o bien 600 mg de Kisqali y letrozol (n=334) o bien placebo y letrozol (n=334), estratificados según la presencia de metástasis en hígado y/o pulmón (Sí [n=292 (44%)]) frente a No [n=376 (56%)]). Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos del estudio. Kisqali se administró por vía oral a una dosis de 600 mg diarios durante 21 días consecutivos seguidos por 7 días sin tratamiento, junto con 2,5 mg de letrozol una vez al día durante 28 días. No se permitió a los pacientes que pasaran de placebo a Kisqali durante el estudio ni después de la progresión de la enfermedad.

Los pacientes que se incluyeron en este estudio tenían una mediana de edad de 62 años (intervalo 23 a 91). El 44,2% de los pacientes tenían 65 años de edad o mayores, incluyendo 69 pacientes mayores de 75 años. Los pacientes incluidos eran caucásicos (82,2%), asiáticos (7,6%), y negros (2,5%). Todos los pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 0 o 1. En el grupo de Kisqali el 46,6% de los pacientes habían recibido quimioterapia en el contexto neoadyuvante o adyuvante y el 51,3% habían recibido tratamiento antihormonal en el contexto neoadyuvante o adyuvante antes de la entrada en el estudio. El 34,1% de los pacientes eran *de novo*. El 22,0% de los pacientes tenían enfermedad sólo ósea y el 58,8% de los pacientes presentaban enfermedad visceral. Los pacientes con tratamiento (neo) adyuvante previo con anastrazol o letrozol debían haber completado este tratamiento al menos 12 meses antes de la aleatorización al ensayo.

Análisis primario
La variable primaria del estudio se alcanzó en el análisis intermedio planificado que se llevó a cabo después de observar el 80% de los eventos planeados de supervivencia libre de progresión (SLP), utilizando la escala de Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos «Response Evaluation Criteria in Solid Tumors» (RECIST v1.1), basado en la valoración del investigador en la población total (todos los pacientes aleatorizados), y confirmado por una valoración radiológica central independiente y ciega.

Los resultados de eficacia demostraron una mejora estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes que recibieron Kisqali más letrozol comparado con los pacientes que recibieron placebo más letrozol en el grupo de análisis completo (hazard ratio de 0,556, IC 95%: 0,429-0,720, ensayo de log-rank estratificado unilateral con valor de p 0,00000329), con un efecto del tratamiento clínicamente significativo.

Los datos del estado de salud global/Calidad de vida «QoL» no mostraron diferencias significativas entre el grupo de Kisqali más letrozol y el grupo de placebo más letrozol.

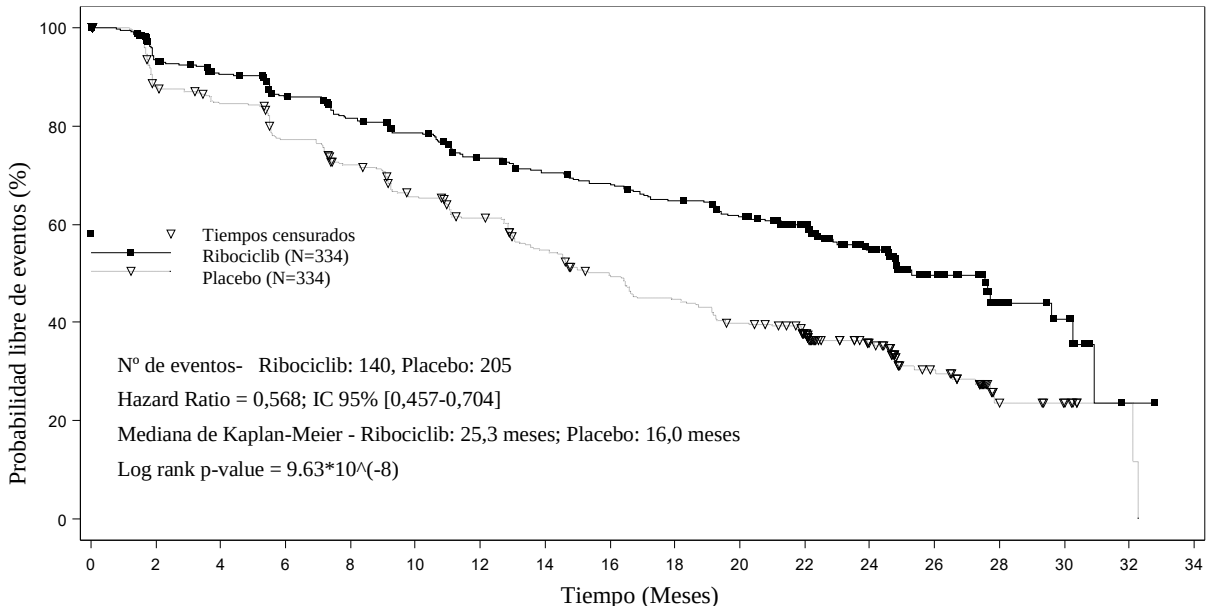
En las Tablas 8 y 9 se presenta una actualización de los datos de eficacia más maduros (fecha de corte 02 Enero 2017).

La mediana de SLP fue de 25,3 meses (IC 95%: 23,0-30,3) para los pacientes tratados con ribociclib más letrozol y 16,0 meses (IC 95%: 13,4-18,2) para los pacientes que recibieron placebo más letrozol. Se estimó que el 54,7% de los pacientes que recibieron ribociclib más letrozol estaban libres de progresión a los 24 meses comparado con el 35,9% en el grupo de placebo más letrozol.

Tabla 8 MONALEESA-2 – Resultados de eficacia (SLP) en base a la valoración radiológica del investigador (fecha de corte 02 Enero 2017)

	Análisis actualizado	
	Kisqali más letrozol N=334	**Placebo más letrozol N=334**
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,568 (0,457-0,704)	
Valor de p[a]	$9{,}63\times10^{-8}$	
IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes [a]valor de p se obtiene del test de log-rank estratificado unilateral.		

Figura 1 MONALEESA-2 - Gráfico de Kaplan-Meier de SLP en base a la valoración del investigador (fecha de corte 02 Enero 2017)



Número de pacientes aún en riesgo

Tiempo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociclib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Se llevaron a cabo una serie de análisis de SLP por subgrupos pre-especificados de acuerdo a los factores pronósticos y las características iniciales, para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en favor del grupo de Kisqali más letrozol en todos los subgrupos de pacientes individuales por edad, raza, quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante o terapia hormonal, afectación del hígado y/o pulmón y enfermedad metastásica sólo ósea. Esto fue evidente en pacientes con metástasis en el hígado y/o pulmón (HR de 0,561 [IC 95%: 0,424-0,743], mediana de supervivencia libre de progresión [mSLP] 24,8 meses para Kisqali más letrozol frente a 13,4 meses para letrozol solo) o sin metástasis en el hígado y/o pulmón (HR de 0,597 [IC 95%: 0,426-0,837], mPFS 27,6 meses frente a 18,2 meses).

En la Tabla 9 se presentan los resultados actualizados de respuesta global y las tasas de beneficio clínico.

Tabla 9 MONALEESA-2 - Resultados de eficacia (ORR, CBR) basados en la valoración del investigador (fecha de corte 02 enero 2017)

Análisis	Kisqali más letrozol (%, IC 95%)	Placebo más letrozol (%, IC 95%)	Valor de p[c]
Conjunto de análisis completo	**N=334**	**N=334**	
Tasa de respuesta global[a]	42,5 (37,2-47,8)	28,7 (23,9-33,6)	$9{,}18 \times 10^{-5}$
Tasa de beneficio clínico[b]	79,9 (75,6-84,2)	73,1 (68,3-77,8)	0,018
Pacientes con enfermedad medible	**n=257**	**n=245**	
Tasa de respuesta global[a]	54,5 (48,4-60,6)	38,8 (32,7-44,9)	$2{,}54 \times 10^{-4}$
Tasa de beneficio clínico[b]	80,2 (75,3-85,0)	71,8 (66,2-77,5)	0,018

[a] ORR (de las siglas en inglés Overall response rate): Tasa de respuesta global = proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial
[b] CBR (de las siglas en inglés: Clinical benefit rate): Tasa de beneficio clínico = proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial (+ enfermedad estable o respuesta no completa/enfermedad sin progresión ≥24 semanas)
[c] Valores de p se obtienen del test chi cuadrado Cochran-Mantel-Haenszel unilateral

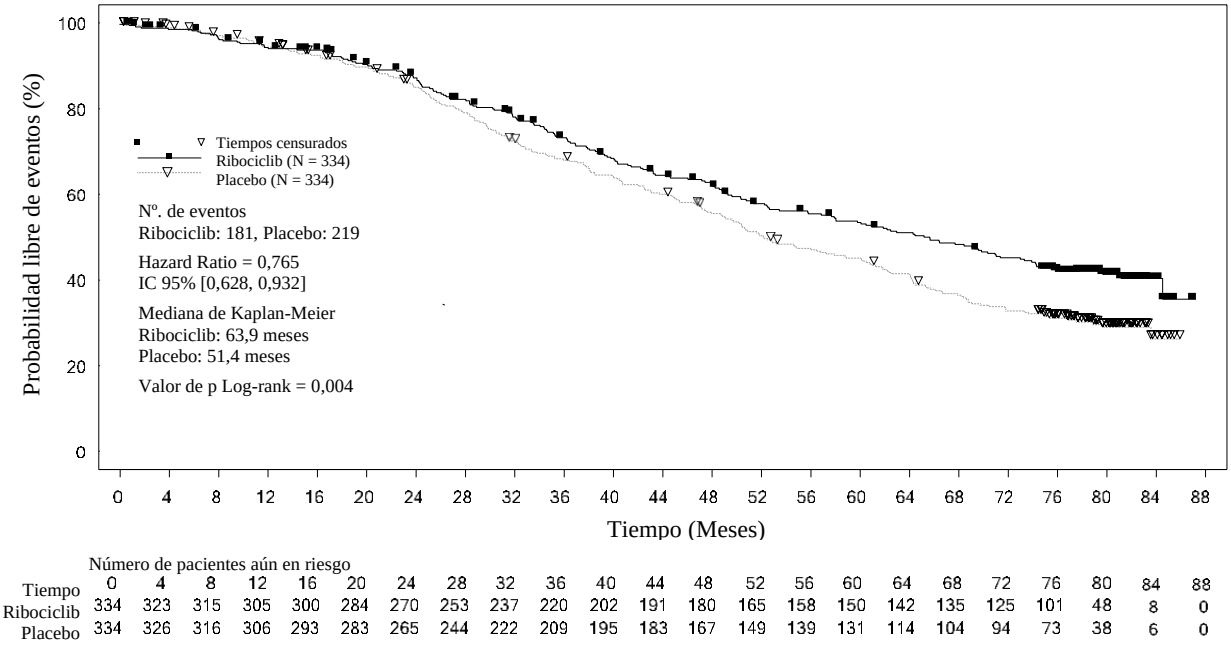
Análisis final de SG
En la Tabla 10 y la Figura 2 se presentan los resultados de este análisis final de SG sobre la población global del estudio.

Tabla 10 MONALEESA-2 – Resultados de eficacia (SG) (fecha de corte 10 junio 2021)

Supervivencia global, población global del estudio	**Kisqali más letrozol N=334**	**Placebo más letrozol N=334**
Número de eventos – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Mediana de SG [meses] (IC 95%)	63.9 (52,4, 71,0)	51,4 (47,2, 59,7)
Hazard ratio[a] (IC 95%)	0.765 (0,628, 0,932)	
Valor de p[b]	0.004	
Tasa de SG libre de eventos, (%) (IC 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
[a] Hazard ratio se obtiene a partir de un modelo estratificado de Cox PH
[b] valor de p se obtiene del ensayo de log rank unilateral (p<0,0219 para determinar una eficacia superior). Estratificación realizada según el estado de metástasis en pulmón y/o hígado por TRI (tecnología de respuesta interactiva).

Figura 2 MONALEESA-2 – Gráfico de Kaplan-Meier de SG en la población global (fecha de corte 10 junio 2021)



Número de pacientes aún en riesgo

Tiempo	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88
Ribociclib	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142	135	125	101	48	8	0
Placebo	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114	104	94	73	38	6	0

El test de Log-rank y el modelo Cox PH se estratifican por metástasis de hígado y/o pulmón según TRI.
El valor de p unilateral se obtiene del ensayo log rank estratificado.

Ensayo CLEE011E2301 (MONALEESA-7)
Se evaluó Kisqali en un ensayo clínico de fase III multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, para el tratamiento de mujeres pre y perimeopáusicas con cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2 negativo en combinación con un NSAI o tamoxifeno más goserelina frente a placebo en combinación con un NSAI o tamoxifeno más goserelina. Los pacientes en el ensayo MONALEESA-7 no habían recibido tratamiento hormonal previo para el cáncer de mama avanzado.

Se aleatorizaron un total de 672 pacientes en una proporción de 1:1 para recibir o bien Kisqali 600 mg más NSAI/tamoxifeno más goserelina (n=335) o placebo más NSAI/tamoxifeno más goserelina (n=337), estratificado según: la presencia de metástasis en el hígado y/o pulmón (Si [n=344 (51,2%)] frente a No [n=328 (48,8%)], quimioterapia previa para enfermedad avanzada (Si [n=120 (17,9%)] frente a No [n=552 (82,1%)], y la combinación hormonal (NSAI y goserelina [n=493 (73,4%)] frente a tamoxifeno y goserelina [n=179 (26,6%)]. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos del ensayo. Kisqali se administró por vía oral a una dosis de 600 mg diarios durante 21 días consecutivos seguido por 7 días sin tratamiento, en combinación con NSAI (letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg) o tamoxifeno (20 mg) por vía oral diariamente durante 28 días, y goserelina (3,6 mg) por vía subcutánea cada 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se permitió a los pacientes que pasaran de placebo a Kisqali durante el estudio o después de la progresión de la enfermedad. Tampoco se permitió el cambio entre los medicamentos de la combinación hormonal.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían una mediana de edad de 44 años (intervalo de 25 a 58) y el 27,7% de los pacientes tenían menos de 40 años. La mayoría de pacientes incluidos eran caucásicos (57,7%), asiáticos (29,5%) o negros (2,8%) y casi todos los pacientes (99,0%) tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 o 1. Antes de entrar en el estudio, de estos 672 pacientes, el 14% había recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, 32,6% de los pacientes habían recibido quimioterapia en adyuvancia y el 18,0% en el marco neoadyuvante; el 39,6% habían recibido tratamiento hormonal en el contexto adyuvante y 0,7% en el neoadyuvante. En el estudio E2301 el 40,2% de los pacientes presentaban una enfermedad metastásica *de novo*, el 23,7% tenían enfermedad sólo ósea, y el 56,7% tenían enfermedad visceral.

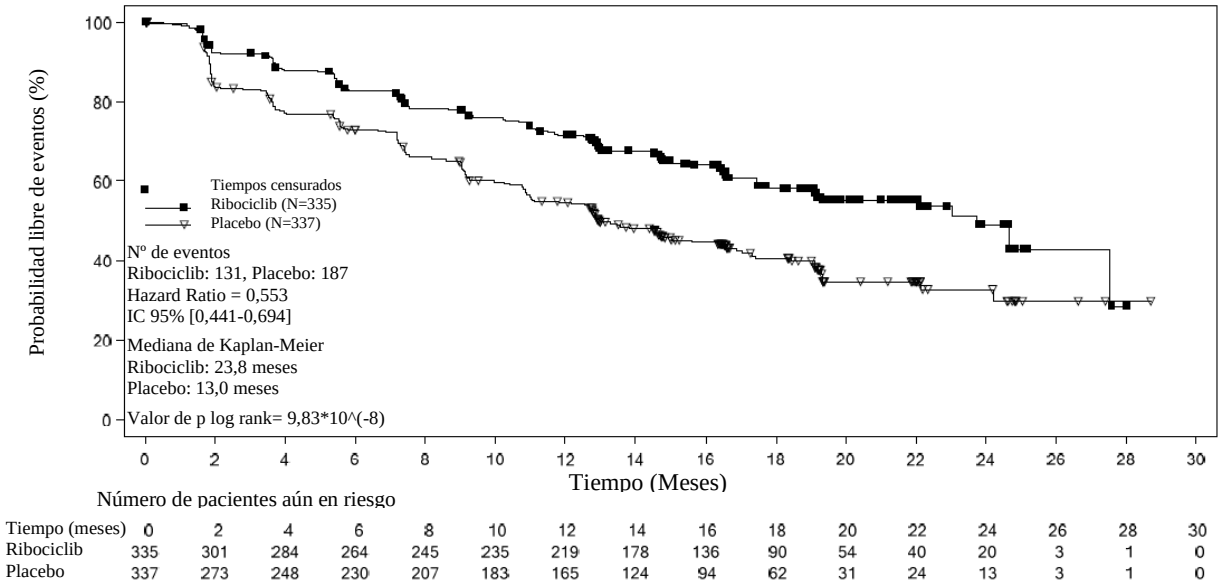
La variable primaria del estudio se alcanzó en el análisis primario realizado después de 318 eventos de supervivencia libre de progresión (SLP) basado en la valoración del investigador, utilizando los criterios de RECIST v1.1 en el conjunto del análisis completo (todos los pacientes aleatorizados). Los resultados primarios de eficacia fueron apoyados por los resultados de SLP basados en una evaluación radiológica central, independiente y ciega. La mediana de tiempo de seguimiento en el momento del análisis primario de SLP fue de 19,2 meses.

En la población global del estudio, los resultados de eficacia demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en pacientes que recibieron Kisqali más NSAI/tamoxifeno más goserelina comparado con pacientes que recibían placebo más NSAI/tamoxifeno más goserelina (hazard ratio de 0,553, IC 95%: 0,441-0,694, ensayo de log-rank estratificado unilateral con un valor de p $9{,}83 \times 10^{-8}$) con un efecto del tratamiento clínicamente significativo.

La mediana de SLP fue de 23,8 meses (IC 95%: 19,2-NE) para los pacientes tratados con Kisqali más NSAI/tamoxifeno más goserelina y 13,0 meses (IC 95%: 11,0-16,4) para pacientes que reciben placebo más NSAI/tamoxifeno más goserelina.

La distribución de la SLP se resume en la curva de Kaplan Meier para SLP en la Figura 3.

Figura 3 MONALEESA-7 – Gráfico de Kaplan-Meier de SLP en la población global en base a la valoración del investigador



Los resultados para la SLP en base a una evaluación radiológica central independiente ciega de un subgrupo seleccionado aleatoriamente de aproximadamente un 40% de los pacientes aleatorizados apoyaron los resultados primarios de eficacia en base a la valoración del investigador (hazard ratio de 0,427; IC 95%: 0,288-0,633).

En el momento del análisis primario de SLP los datos de supervivencia global no era maduros, con 89 muertes (13%) (HR 0,916 [IC 95%: 0,601-1,396]).

La tasa de respuesta global (ORR) por valoración del investigador basado en RECIST v1.1 fue superior en el grupo de Kisqali (40,9%; IC 95%: 35,6-46,2) comparado con el grupo de placebo (29,7%; IC 95%: 24,8-34,6, p=0,00098). La tasa de beneficio clínico observado (CBR) fue superior en el grupo de Kisqali (79,1%; IC 95%: 74,8-83,5) comparado con grupo de placebo (69,7%; IC 95%: 64,8-74,6, p=0,002).

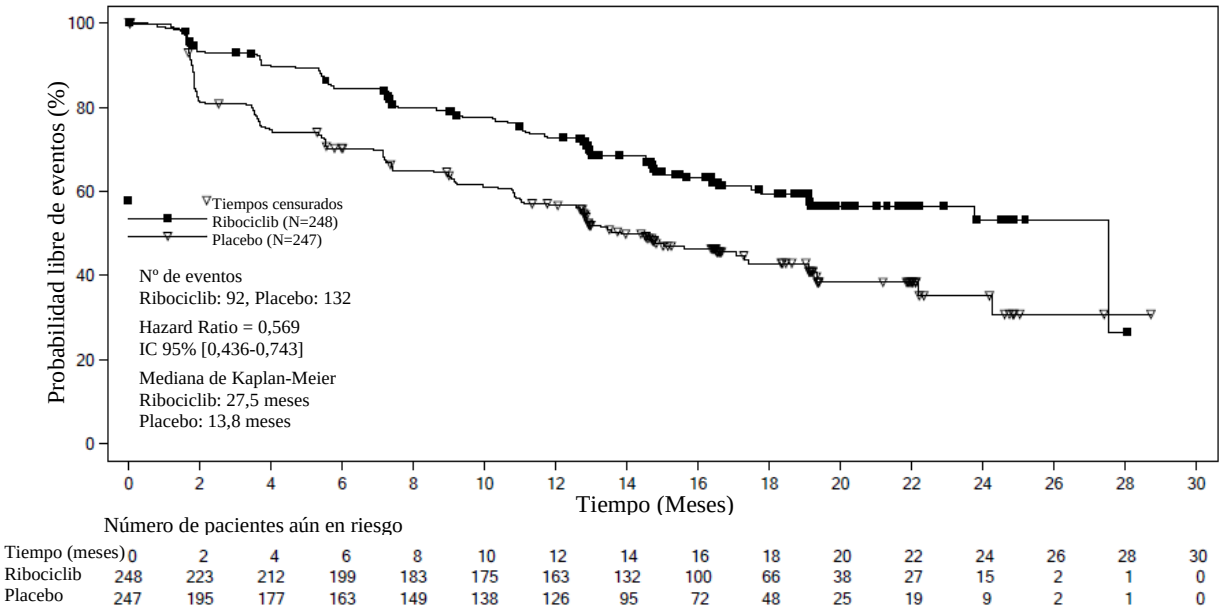
En el análisis del subgrupo pre-especificado de 495 pacientes que habían recibido Kisqali o placebo en combinación con NSAI más goserelina, la mediana de SLP fue de 27,5 meses (IC 95%: 19,1-NE) en el subgrupo de Kisqali más NSAI y 13,8 meses (IC 95%: 12,6-17,4) en el subgrupo de placebo más NSAI [HR: 0,569; IC 95%: 0,436-0,743]. En la Tabla 11 se resumen los resultados de eficacia y en la Figura 4 se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la SLP.

Tabla 11 MONALEESA-7 – Resultados de eficacia (SLP) en pacientes que recibieron NSAI

	Kisqali más NSAI más goserelina N=248	**Placebo más NSAI más goserelina N=247**
Supervivencia libre de progresión[a]		
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	27,5 (19,1-NE)	13,8 (12,6–17,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,569 (0,436-0,743)	

IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; NE = No estimable.
[a] – SLP basada en la evaluación radiológica del investigador

Figura 4 MONALEESA-7 – Gráfico Kaplan-Meier de SLP en base a la valoración del investigador en pacientes que recibieron NSAI



En la Tabla 12 se muestran los resultados de eficacia para la tasa de respuesta global (ORR) y la tasa de beneficio clínico (CBR) según la valoración del investigador en base a RECIST v1.1.

Tabla 12 MONALEESA-7 – Resultados de eficacia (ORR, CBR) en base a la valoración del investigador en pacientes que recibieron NSAI

Análisis	**Kisqali más NSAI más goserelina (%, IC 95%)**	**Placebo más NSAI más goserelina (%, IC 95%)**
Conjunto de análisis completo	**N=248**	**N=247**
Tasa de respuesta global (ORR)[a]	39,1 (33,0-45,2)	29,1 (23,5-34,8)
Tasa de beneficio clínico (CBR)[b]	80,2 (75,3-85,2)	67,2 (61,4-73,1)
Pacientes con enfermedad medible	**n=192**	**n=199**
Tasa de respuesta global[a]	50,5 (43,4-57,6)	36,2 (29,5-42,9)
Tasa de beneficio clínico[b]	81,8 (76,3-87,2)	63,8 (57,1-70,5)
[a]ORR: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial [b]CBR: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o respuesta no completa/Enfermedad no progresiva ≥24 semanas)		

Los resultados en el subgrupo de Kisqali más NSAI fueron consistentes entre los subgrupos de edad, raza, quimioterapia previa adyuvante/neoadyuvante o terapias hormonales, afectación de hígado y/o pulmón y enfermedad metastásica sólo ósea.

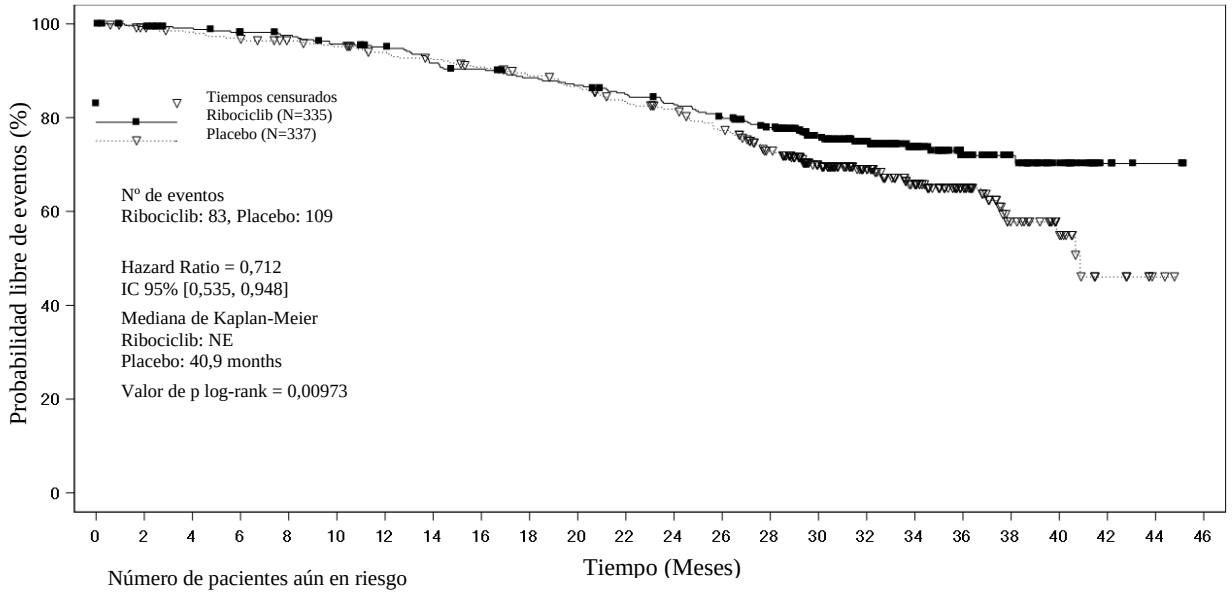
En la Tabla 13 y en las Figuras 5 y 6 se presenta una actualización más madura de los datos de supervivencia global (fecha de corte 30 de Noviembre de 2018).

En el segundo análisis de SG el ensayo alcanzó su variable secundaria principal demostrando una mejoría estadísticamente significativa en la SG.

Tabla 13 MONALEESA-7 – Resultados de eficacia (SG) (fecha de corte 30 noviembre 2018)

	Análisis actualizado	
Supervivencia global, población global del ensayo	**Kisqali 600 mg N=335**	**Placebo N=337**
Número de eventos – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Mediana de SG [meses] (IC 95%)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8, NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,712 (0,535, 0,948)	
Valor de p[a]	0,00973	
Supervivencia global, subgrupo NSAI	**Kisqali 600 mg n=248**	**Placebo n=247**
Número de eventos – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Mediana de SG [meses] (IC 95%)	NE (NE, NE)	40,7 (37.4, NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,699 (0,501, 0,976)	
IC=intervalo de confianza, NE=no estimable, N=número de pacientes; [a]el valor de p se obtiene del test log-rank unilateral estratificado por metástasis de pulmón y/o de hígado, quimioterapia previa para enfermedad avanzada, y tratamiento endocrino por TRI (tecnología de respuesta interactiva).		

Figura 5 MONALEESA-7 – Gráfico de Kaplan Meier de análisis de SG final (punto de corte 30 noviembre 2018)

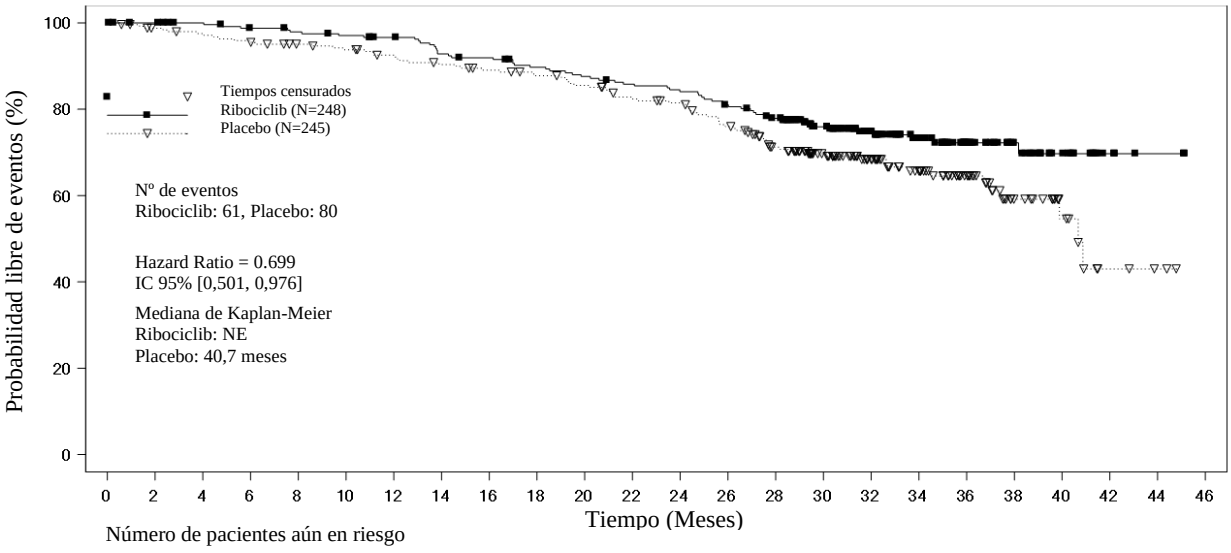


Número de pacientes aún en riesgo

Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Placebo	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

El test de Log-rank y el modelo Cox están estratificados por metástasis de pulmón y/o hígado, quimioterapia previa para enfermedad avanzada, y tratamiento endocrino de combinación por TRI.

Figura 6 MONALEESA-7 – Gráfico de Kaplan Meier de análisis de SG final en pacientes que recibieron NSAI (fecha de corte 30 noviembre 2018)



Número de pacientes aún en riesgo

Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociclib	248	245	241	236	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
Placebo	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

Hazard ratio está basado en un modelo Cox no estratificado.

Además, en la población global del ensayo la probabilidad de progresión a la siguiente línea de tratamiento o muerte (SLP2) en pacientes que en el ensayo recibieron ribociclib previo fue más baja que en los pacientes del grupo de placebo, con un HR de 0,692 (IC 95%: 0,548, 0,875). La SLP2 mediana fue de 32,3 meses (IC 95%: 27,6, 38,3) en el grupo de placebo y no se alcanzó en el grupo de ribociclib (IC 95%: 39,4, NE). Se observaron unos resultados similares en el subgrupo con NSAI, con un HR de 0,660 (IC 95%: 0,503, 0,868) y una SLP2 de 32,3 meses (IC 95%: 26,9, 38,3) en el grupo con placebo frente a no alcanzado en el grupo de ribociclib (IC 95%: 39,4, NE).

Ensayos CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Se evaluó Kisqali en un ensayo clínico fase III multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado en proporción de 2:1, en 726 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo, HER2 negativo que no han recibido ningún tratamiento hormonal previo o bien han recibido sólo una línea de tratamiento hormonal previo, en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant solo.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (intervalo 31 a 89). El 46,7% de los pacientes tenían 65 años o más, incluyendo un 13,8% de 75 años o más. Los pacientes incluidos eran caucásicos (85,3%), asiáticos (8,7%) o negros (0,7%) y casi todos los pacientes (99,7%) tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Se incluyeron en este estudio pacientes de primera y segunda línea (de los cuales el 19,1% presentaban enfermedad metastásica *de novo*). Antes de entrar en el ensayo el 42,7% de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante y 13,1% neoadyuvante, mientras el 58,5% habían recibido tratamiento hormonal adyuvante y el 1,4% neoadyuvante y el 21% habían recibido tratamiento hormonal previo para cáncer de mama avanzado. En el estudio F2301 el 21,2% presentaban enfermedad sólo ósea y el 60,5% enfermedad visceral.

Análisis primario
La variable primaria del estudio se alcanzó en el análisis primario llevado a cabo después de 361 eventos de supervivencia libre de progresión en base a la valoración del investigador y utilizando los criterios de RECIST v1.1 en el análisis completo (todos los pacientes aleatorizados, fecha de corte 03 de Noviembre de 2017). La mediana de tiempo de seguimiento en el momento del análisis de SLP primario fue de 20,4 meses.

Los resultados primarios de eficacia demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en pacientes que recibieron Kisqali más fulvestrant comparado con pacientes que recibieron placebo más fulvestrant en el conjunto de análisis completo (hazard ratio de 0,593, IC 95%: 0,480-0,732, ensayo de log-rank estratificado unilateral con valor de p $4{,}1 \times 10^{-7}$), con una reducción estimada del 41% en el riesgo relativo de progresión o muerte en favor del grupo de Kisqali más fulvestrant.

Una evaluación radiológica central independiente y ciega llevada a cabo en una inspección centralizada aleatoria de un subgrupo de 40% de imágenes (hazard ratio de 0,492; IC 95%: 0,345, 0.703) apoyó los resultados primarios de eficacia.

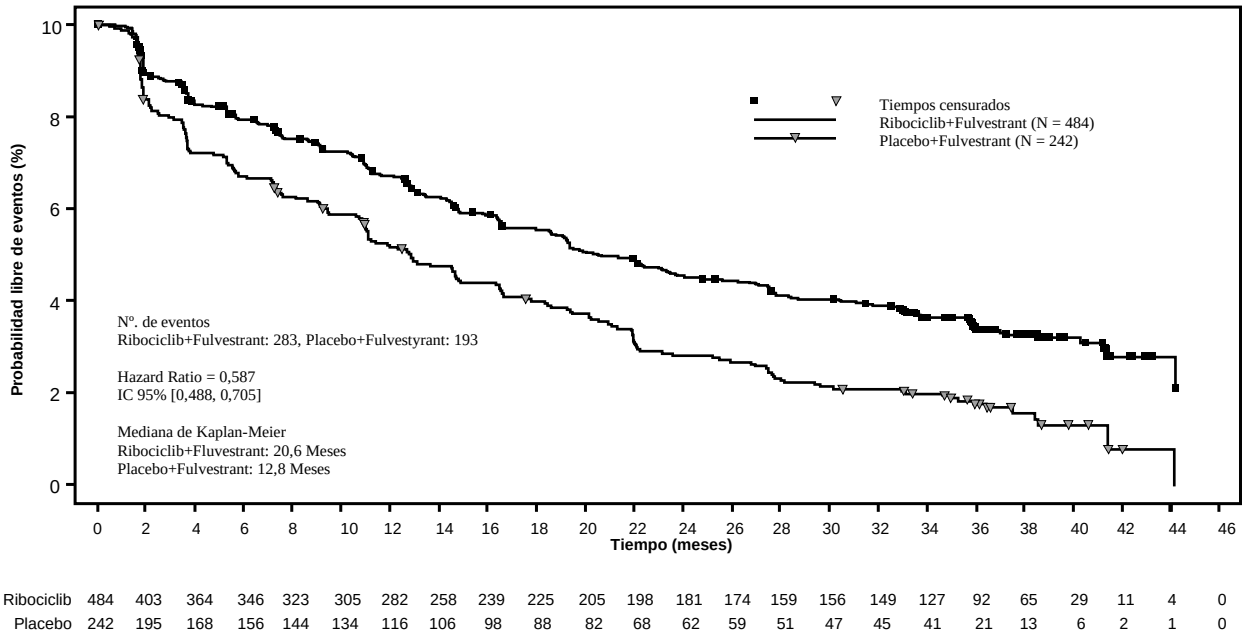
En el segundo análisis intermedio de SG se realizó una actualización descriptiva de la SLP, y en la Tabla 14 se resumen los resultados actualizados de SLP en la población global y en los subgrupos según el tratamiento hormonal previo y en la Figura 7 se presenta la curva de Kaplan-Meier.

Tabla 14 MONALEESA-3 (F2301) – Resultados de SLP actualizados en base a la valoración del investigador (fecha de corte 03 junio 2019)

	Kisqali más fulvestrant N=484	**Placebo más fulvestrant N=242**
Supervivencia libre de progresión población global del ensayo		
Número de eventos- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9–16,3)
Hazard ratio (IC 95%)	0,587 (0,488, 0,705)	
Subgrupo de tratamiento en primera linea[a]	**Kisqali más fulvestrant n=237**	**Placebo más fulvestrant n=128**
Número de eventos- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Hazard ratio (IC 95%)	0,546 (0,415, 0,718)	
Subgrupo de tratamiento en segunda línea o recaída temprana[b]	**Kisqali más fulvestrant n=237**	**Placebo más fulvestrant n=109**
Número de eventos- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Mediana de SLP [meses] (IC 95%)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,571 (0,443, 0,737)	

IC=intervalo de confianza
[a] pacientes con cáncer de mama avanzado *de novo* sin tratamiento hormonal previo, y pacientes con recaída después de 12 meses de haber completado el tratamiento hormonal (neo)adyuvante.
[b] pacientes con enfermedad en recaída durante el tratamiento adyuvante o dentro de los 12 meses de haber completado el tratamiento hormonal (neo)adyuvante, y pacientes que han progresado después de una línea de tratamiento hormonal para enfermedad avanzada.

Figura 7 MONALEESA-3 (F2301)– Gráfico de Kaplan-Meier de SLP en base a la valoración del investigador (FAS) (fecha de corte 03 junio 2019)



Ribociclib	484	403	364	346	323	305	282	258	239	225	205	198	181	174	159	156	149	127	92	65	29	11	4	0
Placebo	242	195	168	156	144	134	116	106	98	88	82	68	62	59	51	47	45	41	21	13	6	2	1	0

En la Tabla 15 se presentan los resultados de eficacia para la tasa de respuesta global (ORR) y la tasa de beneficio clínico (CBR) por valoración del investigador en base a RECIST v1.1.

Tabla 15 MONALEESA-3 – Resultados de eficacia (OOR, CBR) en base a la valoración del investigador (fecha de corte 03 noviembre 2017)

Análisis	**Kisqali más fulvestrant (%, 95% CI)**	**Placebo más fulvestrant (%, 95% CI)**
Conjunto de análisis completo	**N=484**	**N=242**
Tasa de respuesta global (ORR)[a]	32,4 (28,3-36,6)	21,5 (16,3-26,7)
Tasa de beneficio clínico (CBR)[b]	70,2 (66,2-74,3)	62,8 (56,7-68,9)
Pacientes con enfermedad medible	**n=379**	**n=181**
Tasa de respuesta global[a]	40,9 (35,9-45,8)	28,7 (22,1-35,3)
Tasa de beneficio clínico[b]	69,4 (64,8-74,0).	59,7 (52,5-66,8)
[a]ORR: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial [b]CBR: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o respuesta no completa/enfermedad no progresiva ≥24 semanas)		

Los hazard ratios basados en los análisis de subgrupos pre-especificados de los pacientes tratados con Kisqali más fulvestrant mostraron un beneficio consistente entre los diferentes subgrupos incluyendo edad, tratamiento previo (temprano o avanzado), quimioterapia adyuvante/neoadyuvante o tratamientos hormonales previos, afectación hepática y/o pulmonar y enfermedad metastásica sólo ósea.

Análisis de SG
En el segundo análisis de SG el ensayo alcanzó su variable secundaria, demostrando una mejoría estadísticamente significativa en SG.

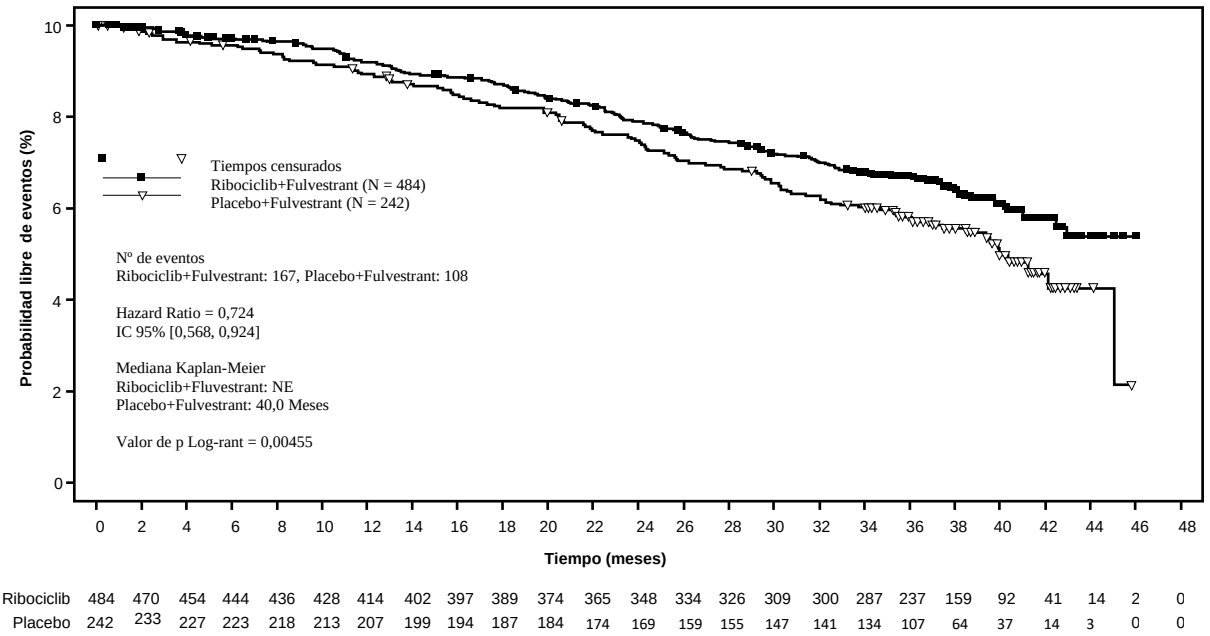
En la Tabla 16 y la Figura 8 se presentan los resultados de este análisis final de SG sobre la población global del ensayo y los análisis por subgrupos.

Tabla 16 MONALEESA-3 (F2301) – Resultados de eficacia (SG) (fecha de corte 03 junio 19)

	Kisqali más fulvestrant	**Placebo más fulvestrant**
Población global del ensayo	N=484	N=242
Número de eventos - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Mediana de SG [meses] (IC 95%)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (IC 95%)[a]	0,724 (0,568, 0,924)	
Valor de p[b]	0,00455	
Subgrupo de tratamiento en primera línea	**n=237**	**n=128**
Número de eventos - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (IC 95%)[c]	0,700 (0,479, 1,021)	
Subgrupo de tratamiento en segunda línea or recaída temprana	**n=237**	**n=109**
Número de eventos - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (IC 95%)[c]	0,730 (0,530, 1,004)	

NE = No estimable
[a] Hazard ratio se obtiene a partir del modelo Cox PH estratificado por metástasis de pulmón y/o hígado, tratamiento endocrino previo.
[b] El valor de p unilateral se obtiene a partir del test log-rank estratificado por metástasis de pulmón y/o hígado, tratamiento endocrino previo por IRT (radioterapia intersticial). El valor de p es unilateral y se compara frente al valor límite de 0,01129 determinado por la función de consumo alfa de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) para un nivel de significación global de 0,025.
[c] Hazard ratio se obtiene a partir del modelo Cox PH no estratificado.

Figura 8 MONALEESA-3 (F2301) – Gráfico de Kaplan-Meier de SG (*full analysis set* [FAS]) (fecha de corte 03 junio 2019)



El test log-rank y el modelo Cox están estratificados por metástasis de pulmón y/o hígado, quimioterapia previa para enfermedad avanzada, y agente de combinación hormonal por IRT

El tiempo hasta la progresión a la siguiente línea de tratamiento o la muerte (SLP2) en los pacientes del grupo de Kisqali fue más largo comparado a los pacientes en el grupo de placebo (HR: 0,670 [IC 95%: 0,542, 0,830]) en la población global del ensayo. La mediana de SLP2 fue de 39,8 meses (IC 95%: 32,5, NE) para el grupo de Kisqali y 29,4 meses (IC 95%: 24,1, 33,1) en el grupo de placebo.

Pacientes de edad avanzada
De todos los pacientes que recibieron Kisqali en los ensayos MONALEESA-2 y MONALEESA-3, una proporción significativa de pacientes tenían ≥65 años y ≥75 años (ver sección 5.1). No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia de Kisqali entre estos pacientes y pacientes más jóvenes (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal
En los tres ensayos pivotales (MONALEESA-2, MONALEESA-3 y MONALEESA-7), se trataron con ribociclib 510 pacientes (53,8%) con función renal normal, 341 pacientes (36%) con insuficiencia renal leve y 97 pacientes (10,2%) con insuficiencia renal moderada. No se incluyó ningún paciente con insuficiencia renal grave. Los resultados de SLP fueron consistentes en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada que recibieron ribociclib a la dosis inicial de 600 mg comparado a los que tenían función renal normal. El perfil de seguridad fue generalmente consistente entre las cohortes renales (ver sección 4.8).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Kisqali en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se investigó la farmacocinética de ribociclib en pacientes con cáncer avanzado después de dosis diarias por vía oral de 50 mg a 1 200 mg. Individuos sanos recibieron dosis únicas orales de entre 400 mg y 600 mg o dosis diarias repetidas (8 días) a 400 mg.

Absorción

La media geométrica de biodisponibilidad absoluta de ribociclib después de una dosis oral única de 600 mg fue de 65,8% en individuos sanos.

El tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}) después de la administración oral de ribociclib fue de entre 1 y 4 horas. Ribociclib mostró aumentos en la exposición ligeramente sobre proporcionales (C_{max} y AUC) dentro del rango de dosis ensayado (50 a 1 200 mg). Tras dosis diarias únicas repetidas, se alcanzó el estado estacionario generalmente después de 8 días y ribociclib se acumuló con una media geométrica de proporción de acumulación de 2,51 (intervalo: 0,97 a 6,40).

Efecto de la comida
La administración oral de una dosis única de 600 mg de ribociclib comprimidos recubiertos con película con una comida de alto contenido graso, alto valor calórico, no supuso ningún efecto sobre la tasa y la magnitud de la absorción de ribociclib en comparación con el estado de ayunas.

Distribución

La unión de ribociclib a proteínas plasmáticas *in vitro* fue de aproximadamente un 70% y fue independiente de la concentración (10 a 10 000 ng/ml). Ribociclib se distribuyó igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma con una media de proporción sangre a plasma *in vivo* de 1,04. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario (Vss/F) fue de 1090 L en base al análisis de la población farmacocinética.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que ribociclib se elimina principalmente mediante metabolismo hepático principalmente a través del CYP3A4 en humanos. Tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de [^{14}C] ribociclib en humanos, las principales vías metabólicas para ribociclib implicaron oxidación (dealquilación, oxigenación C y/o N, oxidación (-2H)) y combinaciones de las mismas. Los conjugados de la fase II de los metabolitos de fase I de ribociclib implicaron N-acetilación, sulfatación, conjugación con cisteina, glucosilación y glucouronidación. Ribociclib fue la principal entidad derivada del fármaco circulante en el plasma. Los principales metabolitos circulantes incluyeron los metabolitos M13 (CCI284, N-hidroxilación), M4 (LEQ803, N-desmetilación), y M1 (glucurónido secundario). La actividad clínica de ribociclib (farmacológica y de seguridad) fue debida principalmente al fármaco original, con una contribución insignificante de los metabolitos circulantes.

Ribociclib se metabolizó extensivamente, representando el fármaco inalterado un 17,3% y un 12,1% de la dosis en heces y orina, respectivamente. El metabolito LEQ803 fue un metabolito significativo en la excreción y representó aproximadamente un 13,9% y un 3,74% de la dosis administrada en heces y orina, respectivamente. Se detectaron otros numerosos metabolitos en heces y orina en pequeñas cantidades (≤2,78% de la dosis administrada).

Eliminación

La media geométrica de la vida media efectiva en el plasma (de acuerdo a la proporción de acumulación) fue de 32,0 horas (63% CV) y la media geométrica del aclaramiento oral aparente (CL/F) fue 25,5 l/hr (66% CV) en el estado estacionario con dosis de 600 mg en pacientes con cáncer avanzado. La media geométrica de la vida media terminal plasmática aparente ($T_{1/2}$) de ribociclib osciló de 29,7 a 54,7 horas y la media geométrica de CL/F de ribociclib osciló entre 39,9 a 77,5 l/hr con 600 mg en los estudios en sujetos sanos.

Ribociclib y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía fecal, con una pequeña contribución de la vía renal. En 6 voluntarios sanos varones, se recuperó el 91,7% de la dosis total radioactiva administrada tras una dosis única oral de [^{14}C] ribociclib, en 22 días; siendo las heces la principal vía de excreción (69,1%), con un 22,6% de la dosis recuperada en orina.

Linealidad/No-linealidad

Ribociclib mostró aumentos en la exposición ligeramente sobre proporcionales (C_{max} y AUC) en el rango de dosis de 50 mg a 1 200 mg después de dosis únicas y dosis repetidas. Este análisis está limitado por el pequeño tamaño de la muestra de la mayoría de los grupos de dosis con una mayoría de los datos provenientes del grupo de dosis de 600 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Se evaluó el efecto de la función renal sobre la farmacocinética de ribociclib en un estudio de insuficiencia renal que incluyó 14 individuos sanos con función renal normal (Tasa de Filtración Glomerular absoluta [aGFR] ≥90 ml/min), 8 individuos con insuficiencia renal leve (aGFR 60 a <90 ml/min), 6 individuos con insuficiencia renal moderada (aGFR 30 a <60 ml/min), 7 individuos con insuficiencia renal grave (aGFR 15 a <30 ml/min) y 3 individuos con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) (aGFR <15 ml/min) con una dosis única de ribociclib de 400 mg.

En individuos con insuficiencia renal leve, moderada y grave la AUC_{inf} aumentó 1,6 veces, 1,9 veces y 2,7 veces y la C_{max} aumentó 1,8 veces, 1,8 veces y 2,3 veces respecto a la exposición en individuos con función renal normal. Puesto que los estudios de eficacia y seguridad de ribociclib incluyeron una gran proporción de pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.1), los datos de los individuos con insuficiencia renal moderada o grave en el ensayo de insuficiencia renal se compararon también con los datos agrupados para los individuos con función renal normal e insuficiencia renal leve. En individuos con insuficiencia renal moderada o grave el AUC_{inf} aumentó 1,6 veces y 2,2 veces y la C_{max} aumentó 1,5 veces y 1,9 veces, respectivamente, comparado con los datos agrupados de los sujetos con función renal normal e insuficiencia renal leve. No se calculó la diferencia para sujetos con ESRD debido al bajo número de individuos, pero los resultados indican un aumento en la exposición similar o algo superior en la exposición a ribociclib comparado con individuos con insuficiencia renal grave.

El efecto de la función renal sobre la farmacocinética de ribociclib también se evaluó en pacientes con cáncer incluidos en los estudios de eficacia y seguridad donde los pacientes recibieron una dosis inicial de 600 mg (ver sección 5.1). En un análisis de subgrupos de datos farmacocinéticos a partir de estudios en pacientes con cáncer tras la administración oral de 600 mg de ribociclib como una dosis única o dosis repetidas, la AUC_{inf} y C_{max} de ribociclib en pacientes con insuficiencia renal leve (n=57) o moderada (n=14) fue comparable a la AUC_{inf} y C_{max} en pacientes con función renal normal (n=86), sugiriendo que no existe efecto clínicamente significativo de la insuficiencia renal leve o moderada sobre la exposición a ribociclib.

Insuficiencia hepática
De acuerdo a un estudio farmacocinético en individuos sin cáncer con insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib (ver sección 4.2). La exposición media de ribociclib aumentó menos de dos veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada (proporción de media geométrica [GMR]: 1,44 para C_{max}; 1,28 para AUC_{inf}) y grave (GMR: 1,32 para C_{max}; 1,29 para AUC_{inf}) (ver sección 4.2).

Según un análisis farmacocinético de la población que incluyó 160 pacientes con cáncer de mama con función hepática normal y 47 pacientes con insuficiencia hepática leve, la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición a ribociclib, lo que apoya los datos obtenidos del ensayo específico de insuficiencia hepática. No se ha estudiado ribociclib en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática moderada o grave.

Efecto de la edad, peso, sexo y raza
El análisis farmacocinético de la población mostró que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad, el peso corporal o el sexo sobre la exposición sistémica de ribociclib que requieran un ajuste de dosis. Los datos sobre las diferencias en la farmacocinética debidas a la raza son demasiado limitados para extraer conclusiones.

Datos de interacción *in vitro*

Efecto de ribociclib sobre los enzimas del citocromo P450
In vitro, ribociclib es un inhibidor reversible de CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4/5 y un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4/5, a concentraciones clínicamente relevantes. Evaluaciones *in vitro* indicaron que ribociclib no tiene potencial para inhibir las actividades de CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. Ribociclib no tiene potencial para inhibir de forma dependiente del tiempo CYP1A2, CYP2C9, y CYP2D6.

Los datos *in vitro* indican que Kisqali no tiene potencial para inducir los enzimas UGT o los enzimas CYP, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por la vía PXR. Por lo tanto, no es probable que Kisqali afecte los sustratos de estos enzimas. Los datos *in vitro* no son suficientes para excluir el potencial de ribociclib para inducir CYP2B6 vía CAR.

Efecto de los transportadores sobre ribociclib
Ribociclib es un sustrato de P-gp *in vitro*, pero de acuerdo a los datos de balance de masas la inhibición de P-gp o BCRP es improbable que afecte la exposición de ribociclib a dosis terapéuticas. Ribociclib no es un sustrato para los transportadores hepáticos de captación OATP1B1, OATP1B3 o OCT-1 *in vitro*.

Efecto de ribociclib sobre los transportadores
Las evaluaciones *in vitro* indican que ribociclib tiene un potencial para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 y BSEP. Ribociclib no inhibió OAT1, OAT3 o MRP2 a concentraciones clínicamente relevantes *in vitro*.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Farmacología de seguridad

Estudios de seguridad cardiaca *in vivo* en perros demostraron una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis y la concentración, a una exposición que se esperara que se alcance en pacientes tras la dosis recomendada de 600 mg. También existe un potencial para inducir contracciones ventriculares prematuras (CVPs) a exposiciones elevadas (aproximadamente 5 veces la C_{max} clínica esperada).

Toxicidad a dosis repetidas

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas (pauta de tratamiento de 3 semanas con fármaco/1 semana sin fármaco) de hasta 27 semanas de duración en ratas y de hasta 39 semanas de duración en perros, revelaron que el sistema hepatobiliar como el órgano diana principal de toxicidad de ribociclib (cambios proliferativos, colestasis, cálculos en la vesícula de tipo arenoso, y bilis más espesa). Los órganos diana asociados con la acción farmacológica de ribociclib en los estudios de dosis repetida incluyen médula ósea (hipocelularidad), sistema linfoide (depleción linfoide), mucosa intestinal (atrofia), piel (atrofia), huesos (disminución en la formación ósea), riñón (degeneración y regeneración concurrente de las células epiteliales tubulares) y testículos (atrofia). A parte de los cambios atróficos observados en los testículos, que mostraron una tendencia hacia la reversibilidad, todos los demás cambios fueron completamente reversibles después de un periodo de libre de tratamiento de 4 semanas. La exposición a ribociclib en animales en los estudios de toxicidad fue generalmente menor o igual a la observada en pacientes que reciben dosis múltiples de 600 mg/día (en base a la AUC).

Toxicidad para la reproducción/Fertilidad

Ribociclib mostró fetotoxicidad y teratogenicidad a dosis que no mostraron toxicidad materna en ratas o conejos. Después de la exposición prenatal, se observó un aumento en la incidencia de pérdidas post-implantación y de pesos fetales reducidos en ratas y ribociclib fue teratogénico en conejos a exposiciones inferiores a 1,5 veces la exposición en humanos, respectivamente, a la dosis más alta recomendada de 600 mg/día en base a la AUC.

En ratas, se detectaron reducción del peso en los fetos acompañado por cambios esqueléticos, que se consideraron transitorios y/o relacionados con el menor peso fetal. En conejos, se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal tal como se evidenció al aumentar la incidencia de anormalidades fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y de crecimiento fetal (pesos fetales más bajos). Estos hallazgos incluyeron lóbulos del pulmón reducidos/pequeños y vasos adicionales en el arco aórtico y hernia diafragmática, lóbulo accesorio ausente o lóbulos del pulmón (parcialmente) fusionados y lóbulo del pulmón accesorio reducido/pequeño (30 y 60 mg/kg), trece costillas rudimentarias/extra e hioides deforme y número reducido de falanges en el pulgar. No hubo evidencia de mortalidad embrio-fetal.

En un estudio de fertilidad en ratas hembras, ribociclib no afectó la función reproductora, la fertilidad o el desarrollo embriológico temprano, a ninguna dosis hasta 300 mg/kg/día (que es probablemente una exposición menor o igual a la exposición clínica en pacientes a la dosis más alta recomendada de 600 mg/día en base a AUC).

No se ha evaluado ribociclib en estudios de fertilidad en hombres. Sin embargo, se notificaron cambios atróficos en los testículos en estudios de toxicidad en ratas y perros a exposiciones que fueron inferiores o iguales a la exposición humana a la dosis diaria más alta recomendada de 600 mg/día en base a la AUC. Estos efectos pueden estar ligados a efectos antiproliferativos directos sobre las células germinales testiculares causando atrofia de los túbulos seminíferos.

Ribociclib y sus metabolitos se excretan rápidamente a la leche materna. La exposición a ribociclib fue superior en leche que en plasma.

Genotoxicidad

Estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas *in vitro* e *in vivo* en mamíferos con o sin activación metabólica, no revelaron ninguna evidencia de potencial genotóxico de ribociclib.

Carcinogénesis

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

La administración oral de ribociclib durante 2 años supuso un aumento en la incidencia de tumores epiteliales de endometrio e hiperplasia escamosa y glandular en el útero/cuello del útero de ratas hembras a dosis de ≥300 mg/kg/día así como un aumento en la incidencia de tumores foliculares en las glándulas tiroides de ratas macho a una dosis de 50 mg/kg/día. La exposición media en el estado estacionario (AUC_{0-24h}) en ratas macho y hembra en las que se observaron cambios neoplásicos fue de 1,2 y 1,4 veces la alcanzada en pacientes a la dosis recomendada de 600 mg/día, respectivamente. La exposición media en el estado estacionario (AUC_{0-24h}) en ratas macho y hembra en las que se observaron cambios neoplásicos fue de 2,2 y 2,5 veces la alcanzada en pacientes a la dosis de 400 mg/día, respectivamente.

Cambios proliferativos no neoplásicos adicionales consistieron en un aumento de focos alterados en el hígado (células basófilas y células claras) e hiperplasia celular intersticial testicular (Leydig) en ratas macho a dosis de ≥5 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente.

El mecanismo para los hallazgos de tiroides en ratas macho es probable que implique una inducción enzimática microsomal en el hígado específica en roedores, que se considera que no tiene relevancia en humanos. Los efectos en el útero/cuello del útero y en las células intersticiales testiculares (Leydig) están relacionados con una hipoprolactinemia secundaria a la inhibición por CDK4 de la función celular lactotrófica en la glándula pituitaria, alterando el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Cualquier potencial aumento de la proporción estrógeno/progesterona en humanos por este mecanismo sería compensada por una acción inhibitoria de la terapia antiestrogénica concomitante sobre la síntesis de estrógenos, ya que en humanos Kisqali está indicado en combinación con agentes que disminuyen el nivel de estrógenos.

Considerando las diferencias importantes entre roedores y humanos respecto a la síntesis y el papel de la prolactina, este modo de acción no se espera que tenga consecuencias en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona tipo A
Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Cubierta pelicular

Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Lecitina de soja (E322)
Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PCTFE (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno) o PA/alu/PVC (poliamida/aluminio/polivinilcloruro) que contienen 14 o 21 comprimidos recubiertos con película.

Envases unitarios que contienen 21, 42 o 63 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 63 (3 envases de 21), 126 (3 envases de 42) o 189 (3 envases de 63) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1221/001-012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 agosto 2017
Fecha de la última renovación: 04 abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR**)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos recubiertos con película
ribociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

21 comprimidos recubiertos con película
42 comprimidos recubiertos con película
63 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Anote los días de la semana comenzando por el 1º día de tratamiento. Marque un círculo para cada comprimido que tome.
Tome su dosis una vez al día durante 3 semanas, seguido de una semana sin tratamiento.
No tome Kisqali esta semana.
Día
Semana

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1221/001	21 comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/002	21 comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/003	42 comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/004	42 comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/005	63 comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/006	63 comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO LA BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos recubiertos con película
ribociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 63 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 21)
Envase múltiple: 126 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 42)
Envase múltiple: 189 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 63)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1221/007	63 (3 x21) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x21) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN LA BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos recubiertos con película
ribociclib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

21 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No se debe vender de forma separada.
42 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No se debe vender de forma separada.
63 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No se debe vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Anote los días de la semana comenzando por el 1º día de tratamiento. Marque un círculo para cada comprimido que tome.
Tome su dosis una vez al día durante 3 semanas, seguido de una semana sin tratamiento.
No tome Kisqali esta semana.
Día
Semana

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1221/007	63 (3 x21) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x21) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) comprimidos recubiertos con película (en blísters de PA/alu/PVC)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos recubiertos con película
ribociclib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Kisqali 200 mg comprimidos recubiertos con película
ribociclib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras persona aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kisqali y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kisqali
3. Cómo tomar Kisqali
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kisqali
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kisqali y para qué se utiliza

Qué es Kisqali
Kisqali contiene el principio activo ribociclib, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6.

Para qué se utiliza Kisqali
Kisqali se utiliza en mujeres con un tipo de cáncer de mama denominado cáncer de mama positivo para el receptor hormonal y negativo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que es avanzado o metastásico. Esto significa que el cáncer ha crecido fuera de la mama y se ha extendido a los ganglios linfáticos de la mama (localmente avanzado) o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico). Kisqali se utiliza en combinación con un inhibidor de la aromatasa o con fulvestrant, que se utilizan como tratamientos hormonales contra el cáncer.

Las mujeres que no han llegado a la menopausia también serán tratadas con un medicamento denominado agonista de la hormona liberadora de la hormona luteizante (LHRH) que bloquea la producción de algunas hormonas.

Cómo actúa Kisqali
Kisqali actúa bloqueando las señales de crecimiento transmitidas por las proteínas CDK 4 y 6, y de esta manera impide el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas. En el cáncer de mama avanzado o metastásico, puede retrasar la progresión del cáncer.

Si tiene dudas sobre cómo actúa Kisqali o el motivo por el que se le ha prescrito este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kisqali

Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente. Pueden ser diferentes de la información general en este prospecto.

No tome Kisqali

- si es alérgico a ribociclib, cacahuetes, soja o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cree que puede ser alérgico, consulte con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Kisqali.

Si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones antes de tomar Kisqali, consulte a su médico o farmacéutico:

- Si tiene fiebre, dolor de garganta o llagas en la boca debido a infecciones (signos de un nivel bajo de glóbulos blancos).
- Si tiene algún problema en el hígado o ha tenido anteriormente algún tipo de enfermedad en el hígado.
- Si tiene o ha tenido problemas en el corazón o alteraciones del ritmo cardiaco, tales como un ritmo cardiaco irregular, incluyendo una enfermedad llamada síndrome del QT prolongado (prolongación del intervalo QT) o niveles bajos de potasio, magnesio, calcio o fósforo en la sangre.

Si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones durante su tratamiento con Kisqali, informe a su médico o farmacéutico:

- Si presenta una combinación de alguno de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación en la piel, fiebre alta, síntomas similares a la gripe y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (pueden ser signos de una reacción grave en la piel).
  En caso de una reacción grave en la piel, su médico le indicará que debe interrumpir el tratamiento con Kisqali inmediatamente.
- Problemas para respirar, tos y dificultad respiratoria (pueden ser signos de problemas en el pulmón o respiratorios).
  Si es necesario, su médico puede interrumpir o reducir su dosis de Kisqali o decidir suspender el tratamiento con Kisqali de forma permanente.

Controles durante el tratamiento con Kisqali

Antes y durante el tratamiento con Kisqali le realizarán análisis de sangre periódicos para comprobar la función del hígado y la cantidad de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) y los electrolitos (sales en la sangre incluyendo potasio, calcio, magnesio y fosfato) en el cuerpo. También se le controlará la actividad del corazón antes y durante el tratamiento con Kisqali con una prueba llamada electrocardiograma (ECG). Si es necesario, se le van a realizar análisis adicionales para evaluar la función del riñón durante el tratamiento con Kisqali. Si es necesario, su médico puede reducir la dosis de Kisqali o suspenderlo temporalmente para permitir que se recupere el hígado, el riñón, las células sanguíneas, los niveles de electrolitos o la actividad del corazón. Su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con Kisqali de forma definitiva.

Niños y adolescentes

No se debe utilizar Kisqali en niños y adolescentes por debajo de 18 años.

Otros medicamentos y Kisqali
Antes de tomar Kisqali, informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos con receta y sin receta, medicamentos a base de plantas, o suplementos, porque estos pueden influenciar el efecto de Kisqali. Informe siempre a su médico si le han prescrito un nuevo medicamento después de empezar el tratamiento con Kisqali.
Esto incluye en particular:

- Tamoxifeno, otro medicamento para el tratamiento del cáncer de mama.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar VIH/SIDA como ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir y efavirenz.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar las convulsiones o ataques (antiepilépticos) como carbamacepina y fenitoina.
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*) – un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión y otras enfermedades.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar problemas de ritmo cardiaco o presión arterial elevada como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol y verapamilo.
- Medicamentos antimaláricos como cloroquina.
- Antibióticos como claritromicina, telitromicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacino, levofloxacino y azitromicina.
- Algunos medicamentos utilizados para la sedación o la anestesia como midazolam.
- Algunos medicamentos utilizados como antipsicóticos como haloperidol.
- Medicamentos utilizados para tratar la angina como bepridilo.
- Metadona,utilizado para tratar el dolor o la adicción a los opiáceos.
- Medicamentos como ondansetron intravenoso, utilizado para prevenir las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia (tratamiento con medicamentos para el cáncer).

Kisqali puede aumentar o disminuir los niveles en la sangre de otros medicamentos. Esto incluye en particular:

- Medicamentos utilizados para tratar los síntomas de la hiperplasia de próstata benigna como alfuzosina.
- Tamoxifeno, otro medicamento para el tratamiento del cáncer de mama.
- Antiarrítmicos como amiodarona o quinidina.
- Antipsicóticos como pimocida o quetiapina.
- Medicamentos utilizados para mejorar los niveles de grasa en la sangre como simvastatina o lovastatina, pitavastatina, pravastatina o rosuvastatina.
- Medicamentos utilizados para tratar los niveles altos de azúcar en la sangre (p.ej.diabetes) como metformina.
- Medicamentos utilizados para tratar enfermedades cardiacas como digoxina.
- Medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial pulmonar y la disfunción eréctil como sildenafilo.
- Medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial baja o la migraña como ergotamina o dihidroergotamina.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar los ataques epilépticos o que se utilizan para la sedación o anestesia como midazolam.
- Medicamentos utilizados para tratar alteraciones del sueño como triazolam.
- Analgésicos como alfentanilo y fentanilo.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de trastornos gastrointestinales como cisapride.
- Medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de un trasplante de órgano como tacrolimus, sirolimus y ciclosporina (también utilizados para tratar la inflamación en artritis reumatoide y psoriasis).
- Everolimus, utilizado para varios tipos de cáncer y esclerosis tuberosa (también utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado).

Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro si su medicamento es uno de los descritos anteriormente.

Toma de Kisqali con alimentos y bebida
No coma pomelo ni alimentos que contengan pomelo ni beba zumos que contengan pomelo durante su tratamiento con Kisqali. Puede cambiar la forma cómo se procesa Kisqali en su cuerpo y puede aumentar la cantidad de Kisqali en la sangre, haciéndolo menos efectivo.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Kisqali durante el embarazo.

Embarazo y mujeres en edad fértil
No se debe utilizar Kisqali durante el embarazo ya que puede dañar al feto. Si usted es una mujer en edad fértil deberá tener un test de embarazo negativo antes de empezar a tomar el tratamiento con Kisqali. Debe utilizar una anticoncepción efectiva (p.ej. anticonceptivos de doble barrera como preservativos y diafragma) mientras esté tomando Kisqali y durante al menos 21 días después de la última dosis. Consulte con su médico las opciones de anticoncepción efectiva.

Lactancia
No debe dar el pecho mientras está tomando Kisqali y durante al menos 21 días después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas
El tratamiento con Kisqali puede causar cansancio, mareo o sensación de dar vueltas. Por lo tanto se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con Kisqali.

Kisqali contiene lecitina de soja
Si es alérgico a los cacahuetes o a la soja, no tome este medicamento.

3. Cómo tomar Kisqali

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. Su médico, farmacéutico o enfermero le informará exactamente sobre cuántos comprimidos debe tomar y qué días debe tomarlos. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. No cambie la dosis de Kisqali o la pauta de tratamiento sin hablar con su médico.

No debe superar la dosis recomendada prescrita por su médico.

Cuánto Kisqali debe tomar

	Dosis de inicio recomendada de Kisqali	**Número de comprimidos**
Cáncer de mama avanzado o metastásico	600 mg una vez al día	3 comprimidos de 200 mg
Nota: Un ciclo de tratamiento dura 28 días. Tome Kisqali una vez al día sólo del día 1 al 21 de un ciclo de 28 días. **No tome Kisqali los días 22 a 28 del ciclo.**		

- La caja de Kisqali incluye un calendario que le permite hacer un seguimiento de su dosis diaria de Kisqali marcando un círculo para cada comprimido que toma durante el ciclo de 28 días.
- Su médico le informará exactamente sobre cuántos comprimidos de Kisqali debe tomar. En determinadas situaciones (p.ej. en caso de problemas de hígado o riñón) su médico le indicará que tome una dosis más baja de Kisqali, por ejemplo 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) una vez al día o 200 mg (1 comprimido de 200 mg) una vez al día.

Es muy importante seguir las instrucciones de su médico. Si presenta algunos efectos adversos su médico puede decidir que tome una dosis más baja, que interrumpa el tratamiento con Kisqali o que deje de tomarlo de forma definitiva.

Cuándo tomar Kisqali
Tome Kisqali una vez al día a la misma hora cada día, preferentemente por la mañana. Esto le ayudará a recordar tomar su medicamento y a detectar cualquier efecto adverso que pueda ocurrir para que pueda contactar con su médico rápidamente.

Cómo tomar Kisqali
Los comprimidos de Kisqali se deben tragar enteros (los comprimidos no se deben masticar, triturar o partir antes de tragarlos). No tome un comprimido que esté roto, agrietado o dañado.

Toma de Kisqali con alimentos y bebida
Debe tomar Kisqali una vez al día cada día a la misma hora, preferentemente por la mañana. Lo puede tomar con o sin comida.

Durante cuánto tiempo tomar Kisqali
Tome Kisqali una vez al día los días 1 al 21 de un ciclo de 28 días. Continúe el tratamiento con Kisqali durante el tiempo que le indique su médico.

Este es un tratamiento a largo plazo. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si toma más Kisqali del que debe
Si toma demasiados comprimidos, o si otra persona toma su medicamento, contacte con un médico o acuda a un hospital inmediatamente. Muestre el envase de Kisqali. Puede necesitar tratamiento médico.

Si olvidó tomar una dosis de Kisqali
Si sufre vómitos después de tomar la dosis o si se olvida de tomar una dosis, no tome la dosis olvidada de ese día. Tome la próxima dosis al día siguiente a la hora prescrita.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Por el contrario, espere hasta la hora que debe tomar la próxima dosis y entonces tome la dosis de forma habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Kisqali
Si considera que la dosis que toma es demasiado alta o demasiado baja, contacte con su médico. No interrumpa el tratamiento con Kisqali a menos que su médico se lo indique. Si interrumpe el tratamiento con Kisqali puede provocar que su cáncer empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Lea este apartado con atención. Los efectos adversos que podrían ser graves se presentan en primer lugar ("**Algunos efectos adversos pueden ser graves**"), y a continuación se describen todo el resto de efectos adversos ("**Otros posibles efectos adversos**") en orden descendente de frecuencia.

Algunos efectos adversos pueden ser graves
Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Kisqali:

- Fiebre, sudor o escalofríos, tos, síntomas similares a la gripe, pérdida de peso, dificultad para respirar, sangre en la flema, dolor en el cuerpo, partes del cuerpo calientes o dolorosas, diarrea o dolor de estómago, o sensación de mucho cansancio (signos o síntomas de infecciones). *Muy frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)*
- Fiebre, escalofríos, debilidad e infecciones frecuentes con síntomas como dolor de garganta o llagas en la boca (signos de un nivel bajo de leucocitos o linfocitos, que son tipos de glóbulos blancos). *Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes).*
- Resultados anormales en los análisis de sangre que dan información sobre la salud del hígado (controles de la función del hígado anormales). *Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes).*
- Sangrado espontáneo o aparición de moratones (signos de un nivel bajo de plaquetas). *Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)*
- Dolor de garganta o úlceras en la boca con un único episodio de fiebre de al menos 38,3 ºC o fiebre por encima de 38 ºC durante más de una hora y/o con infección (neutropenia febril). *Frecuentes (puede afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes).*
- Cansancio, piel amarilla con picor, o color amarillento de la parte blanca de los ojos, náuseas o vómitos, pérdida de apetito, dolor en la parte superior derecha del vientre (abdomen), orina de color oscuro o marrón, o si sufre sangrados o moratones más fácilmente de lo normal (estos pueden ser signos de un problema del hígado). *Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes).*
- Disminución del nivel de potasio en la sangre, que puede alterar el ritmo cardiaco. *Frecuente (puede afectar a 1 de cada 10 pacientes).*
- Dolor o molestias en el pecho, cambios en el latido de su corazón (rápido o lento), palpitaciones, mareos, desmayos, desvanecimientos, coloración azul en los labios, dificultad para respirar, hinchazón (edema) de sus extremidades inferiores o piel (estos pueden ser signos de problemas del corazón). *Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes).*
- Inflamación en los pulmones, que puede causar tos seca, dolor en el pecho, fiebre, falta de aire y dificultad para respirar (estos pueden ser signos de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que, en casos graves, puede ser mortal). *Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes).*
- Infección grave con aumento de la frecuencia cardiaca, dificultad para respirar o respiración rápida, fiebre y escalofríos (estos pueden ser signos de sepsis que es una infección en el sistema sanguíneo que puede amenazar la vida). *Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 pacientes).*
- Reacción grave en la piel que podría incluir una combinación de alguno de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas similares a la gripe, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (necrólisis epidérmica tóxica [NET]). *Frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).*

Su médico puede necesitar reducir la dosis, interrumpir el tratamiento con Kisqali, o pararlo permanentemente.

Otros posibles efectos adversos
Otros efectos adversos incluyen los siguientes que se detallan a continuación. Si estos efectos adversos pasan a ser graves, informe a su médico, farmacéutico o enfermero.

Muy frecuentes *(pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes)*
- Cansancio, palidez en la piel (posible signo de un nivel bajo de glóbulos rojos, anemia)
- Dolor de garganta, rinitis, fiebre (signos de una infección del tracto respiratorio)
- Micción (orinar) frecuente y dolorosa (signos de infección del tracto urinario)
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Mareo o aturdimiento
- Falta de aire, dificultad para respirar
- Tos
- Náuseas (sentirse mal)
- Diarrea
- Vómitos
- Estreñimiento
- Dolor abdominal (en el vientre)
- Estomatitis (llagas en la boca con inflamación de las encías)
- Dispepsia (molestia en el estómago, mala digestión, ardor de estómago)
- Alopecia (pérdida de cabello o debilitamiento del cabello)
- Erupción
- Prurito (picor)
- Dolor de espalda
- Fatiga (cansancio)
- Edema periférico (hinchazón en las manos, tobillos o pies)
- Pirexia (fiebre)
- Astenia (debilidad)

Frecuentes *(pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes)*
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (signos de gastroenteritis, que es una infección del tracto gastrointestinal)
- Nivel reducido de calcio en la sangre, que puede en algunos casos provocar calambres
- Nivel reducido de fosfato en la sangre
- Vértigo (sensación de estar girando)
- Ojos llorosos
- Sequedad ocular
- Nivel reducido de potasio en la sangre, que puede provocar alteraciones en el ritmo cardíaco
- Disgeusia (sabor extraño en la boca)
- Piel seca
- Eritema (enrojecimiento de la piel)
- Vitíligo (pérdida del color de la piel en manchas)
- Dolor orofaríngeo (dolor de garganta)
- Boca seca
- Resultados del análisis de sangre para la función del riñón anormales (nivel alto de creatinina en la sangre)

Rara *(puede afectar a hasta 1 de cada 1 000 pacientes)*
- Una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kisqali

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No tome este medicamento si observa cualquier daño en el envase o si muestra algún signo de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kisqali
- El principio activo es ribociclib. Cada comprimido recubierto con película contiene succinato de ribociclib equivalente a 200 mg de ribociclib.
- Los demás componentes son:
  Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina; crospovidona tipo A; hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución; estearato de magnesio; sílice coloidal anhidra.
  Material de la cubierta pelicular: óxido de hierro negro (E172); óxido de hierro rojo (E172); lecitina de soja (E322) (ver “Kisqali contiene lecitina de soja” en la sección 2); alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado); talco; dióxido de titanio (E171); goma xantana.

Aspecto de Kisqali y contenido del envase
Kisqali se presenta como comprimidos recubiertos con película en blísters.

Los comprimidos recubiertos con película son de color violeta grisáceo claro, sin ranura, redondos, grabado con «RIC» en una cara y «NVR» en la otra cara.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase: Envases que contienen 21, 42 o 63 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 63 (3 envases de 21), 126 (3 envases de 42) o 189 (3 envases de 63) comprimidos recubiertos con película.
Envases de Kisqali que contienen 63 comprimidos, destinados para los pacientes que toman la dosis completa de ribociclib diaria de 600 mg (3 comprimidos una vez al día).
Envases de Kisqali que contienen 42 comprimidos, destinados para los pacientes que toman la dosis reducida de ribociclib diaria de 400 mg (2 comprimidos una vez al día).
Envases de Kisqali que contienen 21 comprimidos, destinados para los pacientes que toman la dosis más baja de ribociclib diaria de 200 mg (1 comprimido una vez al día).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovenia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.