



## DISPOSICIÓN N° 6728

BUENOS AIRES, 19 DE JUNIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000086-17-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente,



## DISPOSICIÓN N° 6728

contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 17/04/2017 15:44:40 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-001914-17-1 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 6728



ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KISQALI y nombre/s genérico/s RIBOCICLIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, por NOVARTIS ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados  
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 17/04/2017 15:44:40,  
PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 17/04/2017 15:44:40, PROYECTO  
DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 30/03/2017 11:29:39,  
PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 30/03/2017  
11:29:39 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.



## DISPOSICIÓN N° 6728

ARTICULO 5º: Establécese que la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000086-17-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalTag

Operator: 0x

Position: 21522

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**  
**Novartis**

---

**KISQALI™**  
**RIBOCICLIB**

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Kisqali™ 200 mg contiene:

Ribociclib (como succinato de ribociclib 254,40 mg).....200 mg  
*Excipientes:* celulosa microcristalina 67,44 mg; hidroxipropilcelulosa parcialmente substituida 48,12 mg; crospovidona (tipo A) 42,04 mg; estearato de magnesio 14,82 mg; sílice coloidal anhidra 3,18 mg.

*Cubierta:* alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 7,828 mg; dióxido de titanio (E171) 5,377 mg; óxido de hierro negro (E172) 0,080 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,047 mg; talco 3,44 mg; lecitina de soja (E322) 0,344 mg; goma xantana 0,083 mg.

**ACCIÓN TERAPEÚTICA**

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE

**INDICACIONES**

Kisqali™ es un inhibidor de quinasas indicado en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o avanzado con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 -) como terapia endócrina inicial.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**Mecanismo de acción (MA)**

El ribociclib es un inhibidor selectivo de las cinasas ciclino-dependientes (CDK) 4 y 6. Estas cinasas se activan al unirse a las ciclinas D y desempeñan una función crucial en las vías de transducción de señales que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. Los complejos ciclina D-CDK4/6 regulan la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína asociada al retinoblastoma (pRb).

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

Estudios *in vivo* en los que se usaron modelos de xenoinjerto de tumor mamario con positividad de receptores estrogénicos derivado de pacientes, la combinación de ribociclib con antiestrógenos

(como el letrozol) produjo una inhibición del crecimiento del tumor superior a la de las respectivas monoterapias. No volvió a observarse crecimiento del tumor hasta 33 días después de haber suspendido la biterapia.

#### **Propiedades farmacodinámicas**

En ensayos bioquímicos, el ribociclib inhibe los complejos enzimáticos CDK4/ciclina-D1 y CDK6/ciclina-D3 con valores de  $CI_{50}$  (concentración que produce una inhibición del 50%) de  $0,01 \mu\text{M}$  (4,3 ng/ml) y  $0,039 \mu\text{M}$  (16,9 ng/ml), respectivamente.

En ensayos en células, el ribociclib inhibe la fosforilación de la pRb dependiente de la CDK4/6 con una  $CI_{50}$  promedio de  $0,06 \mu\text{M}$  (26 ng/ml). El ribociclib detiene la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, medida por citometría de flujo, con una  $CI_{50}$  promedio de  $0,11 \mu\text{M}$  (47,8 ng/ml). El ribociclib también inhibe la proliferación celular, medida a través de la captación de bromodesoxiuridina (BrdU), con una  $CI_{50}$  de  $0,8 \mu\text{M}$  (34,8 ng/ml). Los valores similares de  $CI_{50}$  obtenidos en los ensayos de modulación de la diana, de progresión del ciclo celular y de proliferación celular confirman que el bloqueo de la fosforilación de la pRb por parte del ribociclib interrumpe directamente la transición de la fase G1 a la fase S, con la consiguiente inhibición de la proliferación celular. Ensayos realizados en diversas líneas celulares de cáncer de mama con estado conocido de receptores estrogénicos revelaron que el ribociclib es más eficaz en líneas celulares con positividad de receptores estrogénicos (RE+) que en líneas celulares con negatividad de dichos receptores (RE-).

#### ***Electrofisiología cardíaca***

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

#### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética del ribociclib se investigó en pacientes con cáncer avanzado que habían recibido dosis diarias orales de 50 a 1200 mg. Los sujetos sanos recibieron una sola dosis oral diaria de 400 o 600 mg o dosis orales de 400 mg una vez al día de forma repetida (durante 8 días).

#### ***Absorción***

Tras la administración oral de Kisqali™ a pacientes con tumores sólidos avanzados o con linfomas, el ribociclib alcanza su concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) en 1 a 4 horas ( $T_{m\acute{a}x}$ ). La exposición al ribociclib ( $C_{m\acute{a}x}$  y ABC) aumentaba de forma ligeramente supraproporcional a la dosis en la gama posológica estudiada (50-1200 mg). Con la administración repetida una vez al día, el estado estacionario por lo general se alcanza al cabo de 8 días y el ribociclib se acumula con una media geométrica del índice de acumulación de 2,51 (intervalo: 0,972-6,40).

**Efecto de los alimentos:** En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (CMG de la  $C_{m\acute{a}x}$ : 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del  $ABC_{0-\infty}$ : 1,06; IC del 90%: 1,01; 1,12) (ver "PRECAUCIONES").

### **Distribución**

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

### **Biotransformación y metabolismo**

Estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el ribociclib se metaboliza de forma extensa en el hígado, principalmente a través de la isoforma CYP3A4 en el ser humano. Tras la administración oral de una sola dosis de 600 mg de [ $^{14}C$ ]ribociclib a seres humanos, las vías metabólicas principales del ribociclib implican la formación de metabolitos de fase I por oxidación (desalquilación, C- o N-oxigenación, oxidación [-2H] y combinaciones de las mismas). Los conjugados de fase II del ribociclib se forman por N-acetilación, sulfatación, conjugación con cisteína, glucosilación y glucuronidación. El ribociclib es la entidad farmacológica más importante en el plasma (43,5%). Los metabolitos circulantes principales son M13 (CCI284, obtenido por N-hidroxilación), M4 (LEQ803, obtenido por N-desmetilación) y M1 (glucurónido secundario); cada uno representa aproximadamente el 9,39%, 8,60% y 7,78% de la radioactividad total y el 21,6%, 19,8% y 17,9% de la exposición al ribociclib, respectivamente. La actividad clínica (farmacológica y toxicológica) del ribociclib se atribuye fundamentalmente al fármaco original; la contribución de los metabolitos circulantes es desdeñable.

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

### **Eliminación**

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

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

### *Linealidad/ no linealidad*

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

### *Poblaciones especiales*

#### *Disfunción renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa. Según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 77 pacientes con función renal normal (filtración glomerular estimada [FGe]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 76 pacientes con disfunción renal leve (FGe 60 a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 35 pacientes con disfunción renal moderada (FGe 30 a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la disfunción renal leve o moderada no afecta la exposición al ribociclib (ver “*POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*”).

#### *Disfunción hepática*

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

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

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad, el peso corporal, el sexo biológico o la raza no ejercen efectos clínicamente significativos en la exposición sistémica del ribociclib que pudiesen exigir un ajuste de la dosis.

#### *Pacientes mayores de 65 años*

De las 334 pacientes que recibieron Kisqali™ en el estudio de fase III (en el grupo de ribociclib + letrozol), 150 (44,9%) eran mayores de 65 años y 35 (10,5%), mayores de 75 años. No se han observado diferencias en la seguridad o la eficacia de Kisqali™ entre tales pacientes y las pacientes más jóvenes (ver “*POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*”).

### **Interacciones**

**Inhibidores potentes de la CYP3A:** Se efectuó un estudio de interacción del ribociclib con el ritonavir (un inhibidor potente de la CYP3A) en sujetos sanos. El ritonavir (administrado en dosis de 100 mg dos veces al día durante 14 días) hizo que la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  del ribociclib fueran 1,7 y 3,2 veces mayores, respectivamente, tras la administración de una sola dosis de 400 mg de ribociclib, en comparación con la administración de ribociclib solo. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{\acute{u}lt}$  de LEQ803 (un importante metabolito del ribociclib, que representa menos del 10% de la exposición al compuesto original) disminuyeron en un 96% y un 98%, respectivamente. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que un inhibidor moderado de la CYP3A4 (eritromicina) puede multiplicar la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC del ribociclib por 1,3 y 1,9, respectivamente (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES” “*Interacciones*”).

**Inductores potentes de la CYP3A:** Se efectuó un estudio de interacción del ribociclib con la rifampicina (un inductor potente de la CYP3A) en sujetos sanos. En comparación con el ribociclib solo, la rifampicina (administrada en dosis de 600 mg una vez al día durante 14 días) disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  del ribociclib en un 81% y un 89%, respectivamente, tras la administración de una sola dosis de 600 mg de ribociclib. La  $C_{m\acute{a}x}$  de LEQ803 aumentó en una proporción de 1,7 y el  $ABC_{0-\infty}$  de LEQ803 disminuyó en un 27%. Simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que un inductor moderado de la CYP3A (efavirenz) puede disminuir la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC del ribociclib en un 37% y un 60%, respectivamente (ver “PRECAUCIONES” “*Interacciones*”).

**Sustratos de isoformas del citocromo P450 (CYP3A4 y CYP1A2):** Se llevó a cabo un estudio combinado de interacción farmacológica con midazolam (sustrato sensible de la CYP3A4) y cafeína (sustrato sensible de la CYP1A2) en sujetos sanos. Dosis múltiples de ribociclib (400 mg una vez al día durante 8 días) aumentaron la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  del midazolam en proporción de 2,1 y 3,8, respectivamente, en comparación con la administración de midazolam solo y de cafeína sola. Simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos revelan que una dosis de 600 mg de ribociclib puede aumentar la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC del midazolam en una proporción de 2,4 y 5,2, respectivamente. Los efectos de dosis múltiples de ribociclib sobre la cafeína fueron mínimos: la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó en un 10% y el  $ABC_{0-\infty}$  aumentó ligeramente, en un 20%. Simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos solo indican efectos inhibidores mínimos en sustratos de la CYP1A2 con la dosis de 600 mg de ribociclib (ver “PRECAUCIONES” “*Interacciones*”).

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

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

simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “PRECAUCIONES” “Interacciones”).

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

**Efecto del ribociclib sobre transportadores:** Evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali™ tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias gp-P, OATP1B1/B3, OCT1 y MATE2K, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones (“PRECAUCIONES” “Interacciones”).

**Efecto de transportadores sobre el ribociclib:** Datos *in vitro* indican que es poco probable que el transporte mediado por gp-P y BCRP afecte el grado de absorción oral de ribociclib cuando este se administra en dosis terapéuticas (“PRECAUCIONES” “Interacciones”).

### Ensayos clínicos

#### **Estudio CLEE011A2301 (A2301)**

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

Un total de 668 pacientes fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali™ (600 mg) + letrozol (n = 334) o de placebo + letrozol (n = 334) y fueron estratificadas con arreglo a la presencia de metástasis hepáticas o pulmonares (Sí [n = 292 {44%}] frente a No [n = 376 {56%}]). Las características demográficas y patológicas iniciales estaban equilibradas y eran comparables entre los grupos de estudio. Kisqali™ se administró por vía oral en dosis diarias de 600 mg durante 21 días consecutivos (del día 1 al 21 del ciclo), seguidos de 7 días sin tratamiento, en combinación con letrozol en dosis diarias de 2,5 mg durante 28 días (del día 1 al 28 del ciclo). No se permitió que las pacientes cambiaran del grupo del placebo al de Kisqali™ durante el estudio ni tras la progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de las pacientes que participaron en el estudio era de 62 años (intervalo: 23 a 91). El 44,9% de las pacientes eran mayores de 65 años. Participaron pacientes de raza blanca (82,2%), asiática (7,6%) y negra (2,5%). Todas las pacientes presentaban un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG (Grupo Cooperativo Oncológico del Este de los EE.UU.). El 46,6% de las pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica neoadyuvante o adyuvante y el 51,3% de ellas, tratamiento antihormonal neoadyuvante o adyuvante antes de su ingreso al estudio. El 34,1% de las pacientes sufrían de cáncer metastásico de novo. El 20,7% de ellas presentaban solo afectación ósea y el 59,0%, afectación visceral.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador en la población completa (todas las pacientes aleatorizadas) aplicando los

Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1). La duración mediana del seguimiento en el estudio fue de 15,3 meses.

Los resultados de eficacia mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SSP en las pacientes que recibieron Kisqali™ + letrozol en comparación con las que recibieron placebo + letrozol en la población completa de análisis (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,556; IC del 95%: 0,429-0,720; valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral = 0,00000329), con una reducción estimada del riesgo de progresión del 44% en las pacientes tratadas con la combinación de Kisqali™ y letrozol. A la fecha del análisis primario no se había alcanzado la mediana de SSP en el grupo de Kisqali™ + letrozol (IC del 95%: 19,3 - valor no estimado). La mediana de SSP fue de 14,7 meses (IC del 95%: 13,0-16,5) en el grupo de placebo + letrozol. Se obtuvieron resultados concordantes en los subgrupos de edad, raza, quimioterapia u hormonoterapia adyuvante o neoadyuvante previa, afectación hepática o pulmonar o enfermedad metastásica únicamente en los huesos (Figura 2).

En la Tabla 1 se resumen los datos de supervivencia sin progresión y en la Figura 1 se presentan las curvas de Kaplan-Meier. Los resultados de SSP fundados en la evaluación radiológica central enmascarada e independiente fueron acordes a los resultados de eficacia principales basados en la evaluación realizada por el investigador (CRI: 0,592; IC del 95%: 0,412-0,852). El valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral fue de 0,002.

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

**Tabla 1** Resultados de eficacia principales del estudio CLEE011A2301-(SSP) basados en la evaluación radiológica del investigador

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

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

<sup>a</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

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

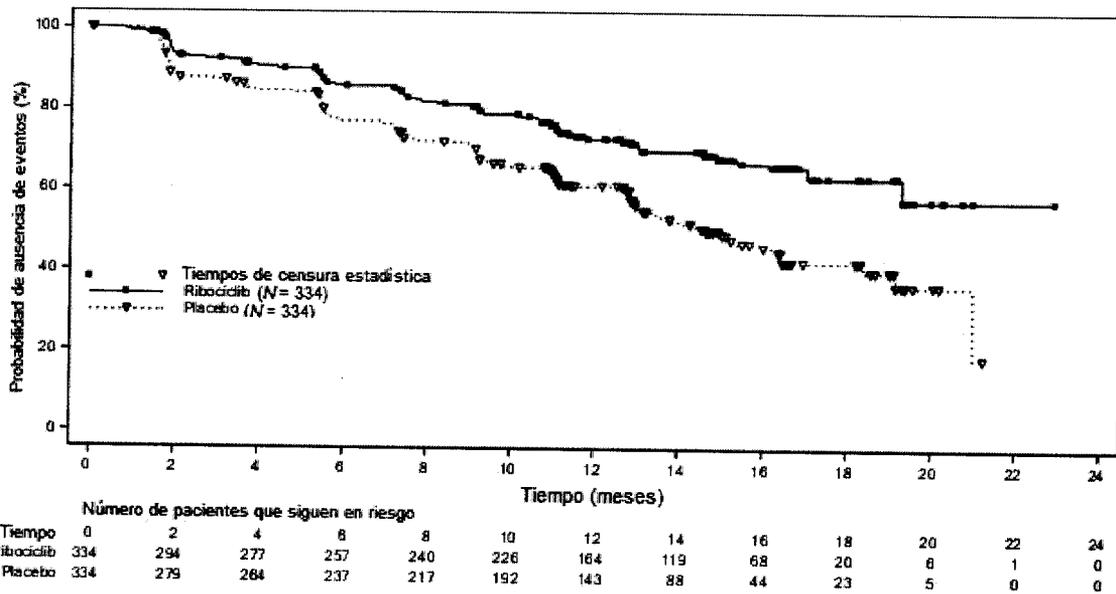
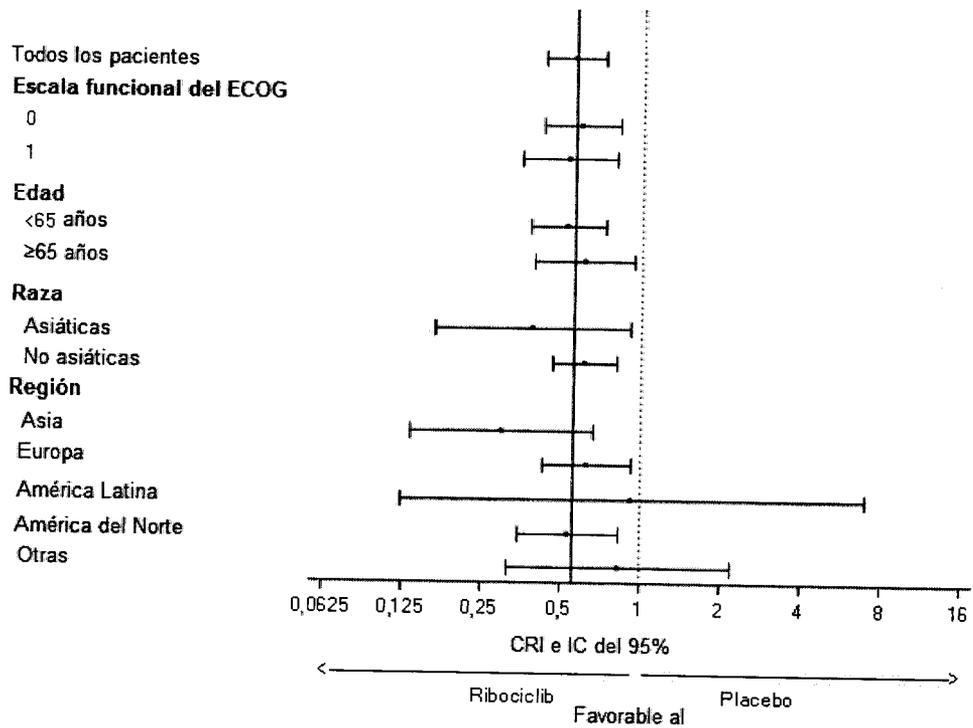
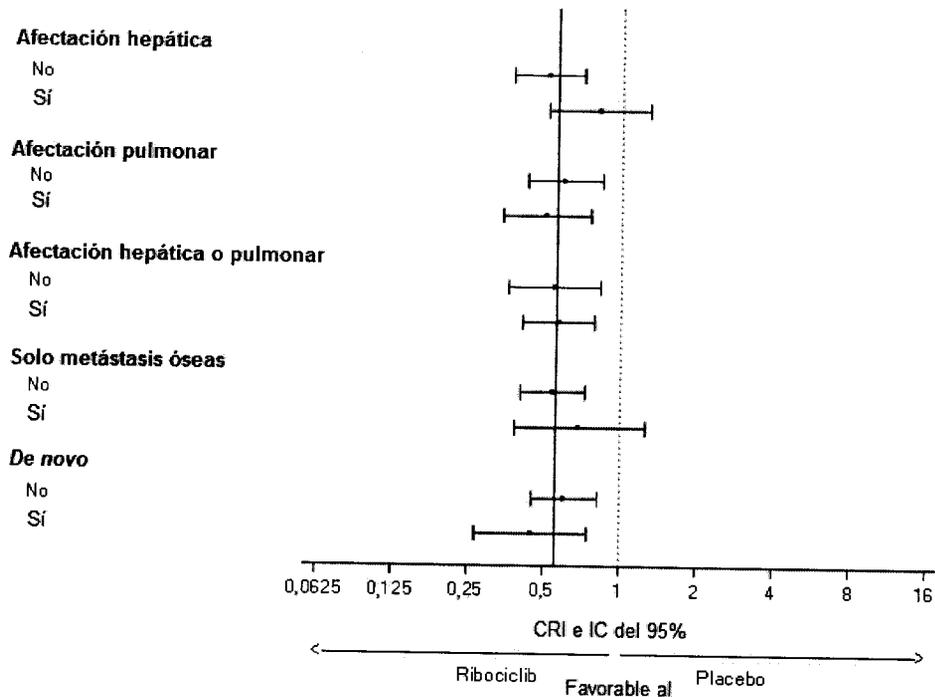
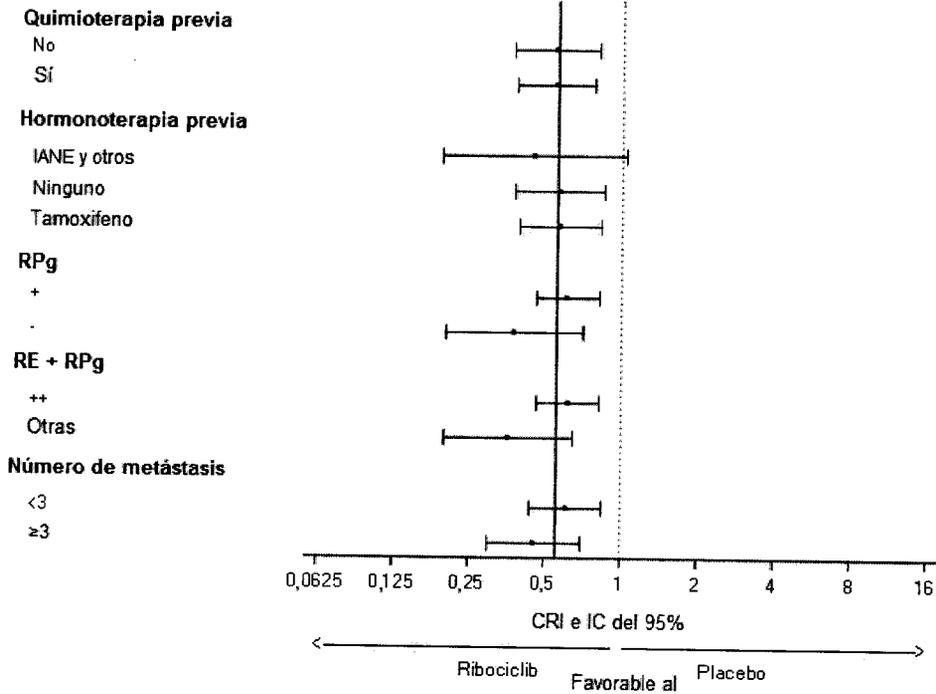
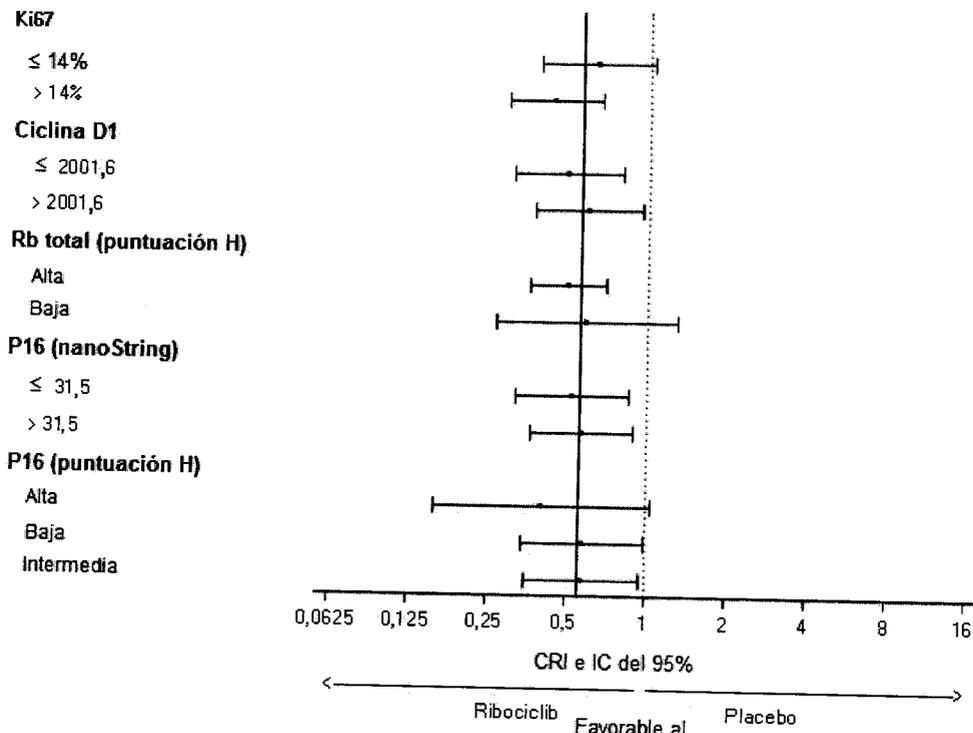


Figura 1 Diagrama de bosque de la SSP basada en la evaluación del investigador – Estudio A2301 (población completa de análisis)







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

La línea vertical punteada indica ausencia de efecto; la línea vertical continua indica efecto terapéutico global. El cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) se calculó con el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado. Excepción: para las variables de los subgrupos «afectación hepática» («sí» frente a «no»), «afectación pulmonar» («sí» frente a «no»), «afectación hepática o pulmonar» («sí» frente a «no»), «(cáncer metastásico) de novo» («sí» frente a «no»), se usa el modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox no estratificado.

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

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

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

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

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

**Tabla 2 Resultados de eficacia del estudio CLEE011A2301 (TRG, TBC) basados en la evaluación del investigador**

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

<sup>a</sup>TRG: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial

<sup>b</sup>TBC: proporción de pacientes con respuesta completa + respuesta parcial + (enfermedad estable o enfermedad con respuesta incompleta o enfermedad no progresiva  $\geq 24$  semanas).

<sup>c</sup> Los valores de  $p$  se obtuvieron con la prueba de la  $\chi^2$  de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral.

### Eficacia clínica en pacientes aquejadas de cáncer de mama con positividad de RH y negatividad de HER2 (estudio CLEE011X2107)

El ensayo CLEE011X2107 es un estudio multicéntrico de fase Ib de la combinación de Kisqali™ con letrozol, administrados con o sin alpelisib, en pacientes adultas que padecen de cáncer de mama avanzado con positividad de RH y negatividad de HER2. La combinación de 600 mg/d de Kisqali™ (administrado durante 3 semanas seguidas de una semana sin tratamiento) y 2,5 mg/d de letrozol se estudió en la fase de administración de dosis escalonadas (pacientes con tratamiento previo [ $n = 19$ ]) y en la fase de continuación con la dosis elegida (pacientes de primera línea [ $n = 28$ ]) en uno de los grupos del estudio.

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

### Datos sobre toxicidad preclínica

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

### *Seguridad farmacológica*

El ribociclib no afecta el funcionamiento del sistema nervioso central ni del aparato respiratorio. Los estudios de toxicidad cardíaca realizados en perros *in vivo* mostraron una prolongación del intervalo QTc relacionada con la dosis y la concentración de fármaco a la exposición que se

espera obtener en pacientes tratadas con la dosis recomendada de 600 mg. Asimismo, cabe la posibilidad de que se induzcan contracciones ventriculares prematuras a exposiciones elevadas (aproximadamente quintuplas de la  $C_{m\acute{a}x}$  cl\i nica anticipada).

#### ***Toxicidad tras dosis repetidas***

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas (con la pauta de 3 semanas de tratamiento y 1 semana sin tratamiento) de 26 semanas de duraci3n en ratas y de 39 semanas de duraci3n en perros revelaron que el principal 3rgano afectado por la toxicidad del ribociclib era el sistema hepatobiliar (cambios proliferativos, colestasis, c\i culos del tama\i no de granos de arena en la ves\i cula biliar y bilis espesa). Los 3rganos, aparatos o sistemas afectados en asociaci3n con la acci3n farmacol3gica del ribociclib en los estudios con dosis repetidas fueron la m\i dula 3sea (hipocelularidad), el sistema linf\i tico (reducci3n linfoc\i tica), la mucosa intestinal (atrofia), la piel (atrofia), los huesos (disminuci3n de la osteog\i nesis), los ri\i ones (degeneraci3n y regeneraci3n simult\i nea de las c\i lulas epiteliales de los t\i bulos) y los test\i culos (atrofia). Aparte de la atrofia observada en los test\i culos, que tend\i a revertir, el resto de las alteraciones revert\i an por completo al cabo de un per\i odo de 4 semanas sin tratamiento. Dichos efectos pueden estar vinculados a un efecto antiproliferativo directo en las c\i lulas germinativas testiculares que da por resultado la atrofia de los conductos semin\i feros. La exposici3n al ribociclib en los estudios de toxicidad en animales era por lo general inferior o igual a la observada en las pacientes que reciben dosis m\i ltiples de 600 mg/d (basada en el ABC).

#### ***Toxicidad para la funci3n reproductora y fecundidad***

Ver “Embarazo, lactancia, mujeres con capacidad de procrear y pacientes varones” en “PRECAUCIONES”.

#### ***Genotoxicidad***

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas mam\i feros *in vitro* e *in vivo*, con o sin activaci3n metab3lica, no revelaron ninguna evidencia de que el ribociclib sea potencialmente mut\i genico.

#### ***Fototoxicidad***

El ribociclib absorbe luz en la gama de los rayos ultravioletas A y B. Una prueba de fototoxicidad *in vitro* no identific3 ning\i n potencial fotot3xico relevante para ribociclib. El riesgo de que el ribociclib cause fotosensibilizaci3n en las pacientes se considera muy bajo.

#### ***Carcinogenia***

No se han efectuado estudios de carcinogenia con el ribociclib.

#### **POSOL3G\I A / DOSIFICACI3N - MODO DE ADMINISTRACI3N**

El tratamiento con Kisqali™ debe iniciarlo un m\i dico con experiencia en el uso de tratamientos antineopl\i sicos.

## Pauta posológica

### Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali™ es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali™ se puede tomar con o sin alimentos (ver “Interacciones”).

Kisqali™ debe administrarse con 2,5 mg de letrozol que se tomará una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte el prospecto de letrozol. En caso de administrarse con otro inhibidor de la aromatasas consulte el prospecto del mismo.

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

### Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali™. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 3 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 3 Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali™	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/día	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/día	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/día*	1 comprimido de 200 mg

\*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/día, se discontinuará el tratamiento.

En las Tablas 4, 5, 6 y 7 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali™ en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente (ver “ADVERTENCIAS” “PRECAUCIONES” y “REACCIONES ADVERSAS”).

Tabla 4 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento

Neutropenia	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm <sup>3</sup> – <LIN)	Grado 3 (RAN 500 - <1000/mm <sup>3</sup> )	Neutropenia febril de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm <sup>3</sup> )
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali™ hasta que el grado sea igual o	Interrumpa la administración de Kisqali™ hasta que la neutropenia sea	Interrumpa la administración de Kisqali™ hasta que el grado sea igual o

		inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali™ en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali™ hasta que descienda de grado, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali™ en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali™ en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali™ debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali™ deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p>				
<p><i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre &gt;38,3 °C (o) superior a 38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p>				

**Tabla 5 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento**

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

		-----		
		Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali™.		
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas >3 × LSN y la bilirrubina total >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali™.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali™ deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali™ deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.				
*Inicio = antes de iniciado el tratamiento. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				

**Tabla 6 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento**

ECG con QTcF >480 ms	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpa la administración de Kisqali™.</li> <li>2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a &lt;481 ms, reanude la administración de Kisqali™ en el mismo nivel de dosis.</li> <li>3. Si reaparece un intervalo QTcF ≥481 ms, interrumpa la administración de Kisqali™ hasta que el QTcF sea &lt;481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</li> </ol>
ECG con QTcF >500 ms	<p>Si el intervalo QTcF &gt; 500 ms en al menos 2 registros electrocardiográficos distintos: Interrumpa la administración de Kisqali™ hasta que el intervalo QTcF sea &lt;481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es &gt;500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al intervalo inicial y también se observa taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali™.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica (ECG). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali™, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.</p>	

**Tabla 7 Otras reacciones adversas\*: modificaciones posológicas y tratamiento**

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali™ hasta que el	Retire el tratamiento con Kisqali™.

	Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico.	grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali™ en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	
*Se excluyen las reacciones adversas hematológicas y hepatobiliares y la prolongación del intervalo QT. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.			

### **Modificaciones posológicas para administrar Kisqali™ con inhibidores potentes de la CYP3A**

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali™ con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali™ a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali™ (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor (ver “ADVERTENCIAS”, “PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

### **Poblaciones especiales**

#### ***Disfunción renal***

No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”). Se procederá con precaución en las pacientes con disfunción renal severa, ya que no se tiene experiencia con el uso de Kisqali™ en esta población (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

#### ***Disfunción hepática***

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (grado A de la clasificación de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y severa (grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali™ en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

#### ***Pacientes pediátricos***

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

#### ***Pacientes mayores de 65 años***

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

### Modo de administración

Kisqali™ debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali™ deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS

#### Neutropenia

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

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado  $\geq 3$  (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado  $< 3$ ) fue de 15 días en el grupo que recibió Kisqali™ + letrozol. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,5% de las pacientes expuestas a Kisqali™ en el ensayo clínico de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali™ debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali™, según se describe en la Tabla 4 “*Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento*” (ver “*POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*”).

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali™. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 afebril se interrumpirá la administración de Kisqali™ hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 afebril, se interrumpirá la administración de Kisqali™ hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos — RAN— entre 500 y  $< 1000/\text{mm}^3$  con un único episodio de fiebre  $> 38,3^\circ\text{C}$  (o) fiebre superior a  $38^\circ\text{C}$  durante más de una hora y/o una infección concurrente) y en las que presenten neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali™ hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

### Toxicidad hepatobiliar

En el ensayo clínico de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (Kisqali™ + letrozol: 10,2%; placebo + letrozol: 1,2%) y de la AST (Kisqali™ + letrozol: 6,9%; placebo + letrozol: 1,5%).

En el ensayo clínico de fase III y el estudio de fase Ib con la biterapia de Kisqali™ + letrozol, el 83,8% (31/37) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 57 días en el grupo tratado con Kisqali™ + letrozol. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado  $\leq 2$ ) fue de 24 días en el grupo tratado con Kisqali™ + letrozol.

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

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali™, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali™, según se describe en la Tabla 5 "Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento" (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado  $\geq 3$  al inicio.

A continuación se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT respecto a los valores iniciales (es decir, anteriores al inicio del tratamiento) sin aumento de la bilirrubina total superior al doble del LSN:

- No es preciso ajustar la dosis de Kisqali™ en las pacientes que presenten una elevación de grado 1 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre  $>LSN$  y  $3 \times LSN$ ).
- En las pacientes con una elevación inicial de grado  $<2$  (elevación de la AST o la ALT comprendida entre  $<LSN$  y  $3 \times LSN$ ), si aparece una elevación de grado 2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre  $>3$  y  $5 \times LSN$ ), se interrumpirá la administración de Kisqali™ hasta que los valores sean de grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si vuelve a aparecer una elevación de grado 2, se reanudará la administración de Kisqali™ en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- En las pacientes con grado 2 al inicio (elevación de la AST o la ALT comprendida entre  $>3$  y  $5 \times LSN$ ), si se mantiene el grado 2, no es preciso interrumpir la administración de Kisqali™.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 3 (elevación de la ALT o la AST comprendida entre  $>5$  y  $20 \times LSN$ ) se interrumpirá la administración de Kisqali™.

hasta que los valores regresen a un grado igual o inferior al inicial, y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, se retirará el tratamiento con Kisqali™.

- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 4 (elevación de la ALT o la AST  $>20 \times$  LSN) se retirará el tratamiento con Kisqali™.

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

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

### **Prolongación del intervalo QT**

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

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali™ si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los seis primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes de empezar a administrar Kisqali™.

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

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

Debe evitarse la administración de Kisqali™ con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (ver “POSOLÓGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali™ será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali™, según se describe en la Tabla 6 “*Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento*” (ver “POSOLÓGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “REACCIONES ADVERSAS” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Si los ECG muestran un intervalo QTcF  $>480$  ms:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali™.

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

Si el intervalo QTcF  $>500$  ms en al menos dos ECG distintos:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali™.
- Si el intervalo QTcF se reduce a  $<481$  ms, se reanudará la administración de Kisqali™ en el nivel de dosis inmediatamente inferior (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “REACCIONES ADVERSAS” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al inicial y también se observan taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali™.

#### Toxicidad para la función reproductora

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

## PRECAUCIONES

### Interacciones

El ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A *in vivo*. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad de la isoforma CYP3A pueden alterar la farmacocinética del ribociclib.

#### *Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib*

La coadministración de ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al ribociclib en una proporción de 3,21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”). Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”, “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de Kisqali™ con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de Kisqali™ a 200 mg (una vez al día). No

obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”). Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali™ (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali™, es necesario modificar la dosis (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”) o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”, “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**”).

Se debe pedir a las pacientes que no consuman la fruta granada ni jugo de granada y pomelo ni jugo de pomelo, pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib.

#### ***Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib***

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe considerar la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A (ver “**ADVERTENCIAS**”, “**PRECAUCIONES**” y “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**”).

#### ***Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib***

La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali™ (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali a la dosis clínicamente pertinente de 600 mg probablemente aumentará el ABC del midazolam en una proporción de 5,2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali™ se administre con sustratos de la CYP3A de índice terapéutico estrecho. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un índice terapéutico estrecho tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús y tacrolimús, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias (ver “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**”).

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali™ (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibitorio por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del ABC inferior al doble) (ver “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**”).

### ***Medicamentos que son sustratos de transportadores***

Evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali™ tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias gp-P, OAT1/3, OATP1B1/B3 y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

### ***Interacciones del fármaco con alimentos***

Kisqali™ puede administrarse con o sin alimentos (ver “POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la  $C_{máx}$ : 1,00; IC del 90%: 0,898-1,11; CMG del  $ABC_{0-\infty}$ : 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

### ***Medicamentos que elevan el pH gástrico***

El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha evaluado la administración conjunta de Kisqali™ con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico en un ensayo clínico, no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

### **Interacciones previstas**

#### ***Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT***

Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali™ con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, etcétera), cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida y ondansetrón intravenoso, entre otros (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

### **Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

#### ***Embarazo***

##### **Resumen de los riesgos**

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

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

No se han realizado estudios apropiados con grupos comparativos en embarazadas. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han mostrado que el ribociclib es embriotóxico, fetotóxico y teratógeno. Tras la exposición prenatal se observó una mayor incidencia de pérdidas postimplantacionales y una disminución de los pesos fetales en las ratas, y el ribociclib resultó

teratógeno en las conejas, como evidenció la mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) a exposiciones menores o 1,5 veces mayores que la exposición humana obtenida con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d basada en el ABC. No se dispone de datos sobre el riesgo asociado al fármaco en seres humanos.

## Datos

### *Datos en animales*

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

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

En las conejas, las dosis  $\geq 30$  mg/kg/d produjeron efectos adversos en el desarrollo embriofetal, a juzgar por la mayor incidencia de anomalías fetales (malformaciones y variantes externas, viscerales y esqueléticas) y el menoscabo del crecimiento fetal (disminución del peso fetal). Entre dichas anomalías figuraban lóbulos pulmonares reducidos o pequeños, presencia de un vaso sanguíneo adicional en el arco aórtico y hernia diafragmática; lóbulo pulmonar accesorio ausente o lóbulos pulmonares (parcialmente) fusionados y lóbulo pulmonar accesorio reducido o pequeño (con las dosis de 30 y 60 mg/kg); costillas decimoterceras supernumerarias o rudimentarias, hioides deforme e hipofalangia en el pulgar. No hubo indicios de mortalidad embriofetal. Se consideró que la dosis (máxima) que no produce toxicidad materna era de al menos 30 mg/kg/d y que la dosis (máxima) que no afecta el desarrollo embriofetal era de 10 mg/kg/d.

Con la dosis de 300 mg/kg/d en las ratas y de 30 mg/kg/d en las conejas se obtiene una exposición sistémica materna (ABC) de 13 800 ng·h/ml y 36 700 ng·h/ml, respectivamente, que es menor o 1,5 veces mayor que la exposición de las pacientes tratadas con la mayor dosis recomendada de 600 mg/d.

### *Lactancia*

#### Resumen de los riesgos

Se desconoce si el ribociclib está presente en leche materna humana. No existen datos acerca de los efectos del ribociclib sobre el lactante o la producción de leche. El ribociclib y sus metabolitos pasan fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves a Kisqali™ en los lactantes, se debe decidir entre dejar de amamantar o retirar el tratamiento con Kisqali™ tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre. Se recomienda que las mujeres que tomen Kisqali™ se abstengan de amamantar hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

## Datos

### *Datos en animales*

En ratas lactantes a las que se administró una sola dosis de 50 mg/kg, la exposición al ribociclib era 3,56 veces mayor en la leche que en el plasma materno.

### *Mujeres y varones con capacidad de procrear*

Según estudios en animales, Kisqali™ puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver “*Datos sobre toxicidad preclínica*”).

### *Prueba del embarazo*

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

### *Anticoncepción*

Se debe informar a las mujeres con capacidad de procrear de que los estudios en animales han revelado que el ribociclib puede perjudicar al feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces (que den por resultado tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Kisqali™ y hasta 21 días después de haber retirado el tratamiento con Kisqali™.

### *Esterilidad*

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se explican en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Prolongación del intervalo QT (ver ADVERTENCIAS).
- Toxicidad hepatobiliar (ver ADVERTENCIAS).
- Neutropenia (ver ADVERTENCIAS).

### **Experiencia en Estudios Clínicos**

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

Los datos de seguridad que se informan a continuación se basan en el Estudio CLEE011A2301 (A2301), un ensayo clínico de 668 mujeres posmenopáusicas que recibieron Kisqali™ más letrozol o placebo más letrozol. La duración media de exposición a Kisqali™ más letrozol fue de 13 meses, y el 58% de las pacientes estuvo expuesta durante  $\geq 12$  meses.

Las reducciones en la dosis debido a reacciones adversas (RA) se produjeron en el 45% de las pacientes que recibieron Kisqali™ más letrozol y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más letrozol. Se informaron discontinuaciones de pacientes debido a RA en el 7% de las pacientes que recibieron Kisqali™ más letrozol y en el 2% de las pacientes que recibieron placebo más letrozol. Las RA más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento con Kisqali™ en pacientes que recibían Kisqali™ más letrozol fueron aumentos en la ALT (4%), aumentos en la AST (3%), vómitos (2%). Se utilizaron antieméticos y antidiarreicos para manejar los síntomas según la indicación clínica.

Se informaron tres casos de muertes (0,9%) durante el tratamiento, sin importar la causa, en pacientes que tomaron Kisqali™ más letrozol frente a un caso (0,3%) en las pacientes que tomaron placebo más letrozol. Las causas de muerte en el grupo de Kisqali™ más letrozol incluyó un caso de cada uno de los siguientes: enfermedad progresiva, muerte (por causa desconocida) y muerte súbita (ante la aparición de hipocalemia de Grado 3 y prolongación de QT de Grado 2).

Las RA más frecuentes (informadas con una frecuencia  $\geq 20\%$ ) fueron neutropenia, náuseas, fatiga, diarrea, leucopenia, alopecia, vómitos, constipación, dolor de cabeza y de espalda.

Las RA más frecuentes de Grado 3/4 (informadas con una frecuencia  $> 2\%$ ) fueron neutropenia, leucopenia, hepatogramas anormales, linfopenia y vómitos.

Las RA y las anomalías de laboratorio que se produjeron en pacientes del Estudio CLEE011A2301 (A2301) se enumeran en la Tabla 8 y 9, respectivamente.

**Tabla 8: Reacciones adversas que ocurren en  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  más elevadas en el grupo del placebo del Estudio CLEE011A2301 (A2301) (todos los grados)**

Reacción medicamentosa adversa	Kisqali™ + letrozol N=334			Placebo + letrozol N=330		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto urinario	11	1	0	8	0	0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Neutropenia	75	50	10	5	1	0
Leucopenia	33	20	1	1	<1	0
Anemia	18	1	<1	5	1	0
Linfopenia	11	6	1	2	1	0
<b>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</b>						
Disminución del apetito	19	2	0	15	<1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	22	<1	0	19	<1	0
Insomnio	12	<1	0	9	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>						
Disnea	12	1	0	9	1	0

25

<b>Trastornos del sistema Músculo esquelético y del tejido conectivo</b>						
Dolor de espalda	20	2	0	18	<1	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	52	2	0	29	1	0
Diarrea	35	1	0	22	1	0
Vómitos	29	4	0	16	1	0
Constipación	25	1	0	19	0	0
Estomatitis	12	<1	0	7	0	0
Dolor abdominal	11	1	0	8	0	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	33	0	0	16	0	0
Rash (erupciones)	17	1	0	8	0	0
Prurito	14	1	0	6	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>						
Fatiga	37	2	<1	30	1	0
Pirexia	13	<1	0	6	0	0
Edema periférico	12	0	0	10	0	0
<b>Investigaciones</b>						
Estudios de la función hepática anormales <sup>1</sup>	18	8	2	6	2	0

Clasificación según CTCAE (Criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos)

<sup>1</sup>estudios de la función hepática anormales: aumento en la ALT, aumento en la AST, aumento en la bilirrubina en sangre

**Tabla 9: Anormalidades de laboratorio que se produjeron en  $\geq 10\%$  de las pacientes del Estudio CLEE011A2301 (A2301)**

Parámetros de laboratorio	Kisqali™ + letrozol N=334			Placebo + letrozol N=330		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Hematología</b>						
Disminución del recuento de leucocitos	93	31	3	29	1	< 1
Disminución del recuento de neutrófilos	93	49	11	24	1	< 1
Disminución de la hemoglobina	57	2	0	26	1	0
Disminución del recuento de linfocitos	51	12	2	22	3	1
Disminución del recuento de plaquetas	29	1	< 1	6	0	< 1
<b>Química</b>						

Aumento de la alanina-aminotransferasa	46	8	2	36	1	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	44	6	1	32	2	0
Aumento de la creatinina	20	1	0	6	0	0
Disminución de fósforo	13	5	1	4	1	0
Disminución del potasio	11	1	1	7	1	0

### Información para profesionales médicos

El producto Kisqali™ cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

### SOBREDOSIFICACIÓN

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

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 21, 42 y 63 comprimidos recubiertos.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

Elaborado en: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. – Singapur. **Industria Singapur.**

Acondicionado en: Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 19/12/2016  
Tracking number: N/A



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Proyecto de rótulo envase primario

KISQALI™  
RIBOCICLIB  
NOVARTIS

Fecha de elaboración:  
Lote N°:  
Fecha de Vencimiento:



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO**

Novartis

**KISQALI™  
RIBOCICLIB  
200 MG**

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada

Industria Singapur

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto de Kisqali™ 200 mg contiene:

Ribociclib (como succinato de ribociclib 254,40 mg).....200 mg

*Excipientes:* celulosa microcristalina 67,44 mg; hidroxipropilcelulosa parcialmente substituida 48,12 mg; crospovidona (tipo A) 42,04 mg; estearato de magnesio 14,82 mg; sílice coloidal anhidra 3,18 mg.

*Cubierta:* alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 7,828 mg; dióxido de titanio (E171) 5,377 mg; óxido de hierro negro (E172) 0,080 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,047 mg; talco 3,44 mg; lecitina de soja (E322) 0,344 mg; goma xantana 0,083 mg.

**Posología**

Según prescripción médica.

**Condiciones de conservación y almacenamiento**

Conservar a menos de 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

**Contenido**

Envases conteniendo 21, 42 y 63 comprimidos recubiertos.

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

Elaborado en: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. – Singapur.

Acondicionado en: Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmac

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



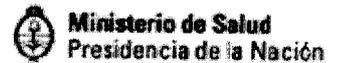
Fecha de elaboración:

Lote N°:

Vencimiento:

anmat

NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO



19 de junio de 2017

**DISPOSICIÓN N° 6728**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58397**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000086-17-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

RIBOCICLIB 200 mg COMO RIBOCICLIB SUCCINATO 254,4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

646984



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

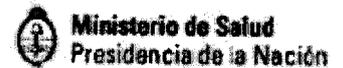
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA  
Página 1 de 1

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 19 DE JUNIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 6728

## CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58397

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KISQALI

Nombre Genérico (IFA/s): RIBOCICLIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

RIBOCICLIB 200 mg COMO RIBOCICLIB SUCCINATO 254,4 mg
--

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 67,44 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 48,12 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA(TIPO A) 42,04 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 14,82 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 3,18 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 7,828 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 5,377 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,08 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,047 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,44 mg CUBIERTA 1
LECITINA DE SOJA 0,344 mg CUBIERTA 1
GOMA XANTHAN 0,083 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) - BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTERS) Y 63 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLISTERS)

Presentaciones: 63, 21, 42

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A MENOS DE 25 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

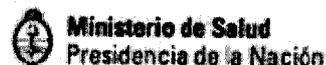
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Código ATC: L01XE

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteín-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Kisqali™ es un inhibidor de quinasas indicado en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o avanzado con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 -) como terapia endócrina inicial.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS SINGAPORE PHARMACEUTICAL MANUFACTURING	10 TUAS BAY LANE	SINGAPUR	SINGAPUR (REPÚBLICA DE SINGAPUR)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH	ÖFLINGER STRASSE 44	WEHR	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH	ÖFLINGER STRASSE 44	WEHR	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

##### d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: SINGAPUR (REPÚBLICA DE SINGAPUR)

País de origen: SINGAPUR (REPÚBLICA DE SINGAPUR)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000086-17-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA