

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisqali[®] 200 mg comprimido recubierto

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 254,40 mg de succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

Excipientes con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

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

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 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 aromatasas. El inhibidor de la aromatasas 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 aromatasas.

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 intolerables 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 y 5 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.
<p>* 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</p>	

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 al inicio del segundo 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se debe interrumpir la dosis 2. Si se resuelve la prolongación del QTcF a <481 mseg, reiniciar el tratamiento al mismo nivel de dosis 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	<p>Si el QTcF es superior a 500 mseg en al menos 2 ECGs separados, 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.</p>

Tabla 5: 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.
<p>* Excluyendo neutropenia, hepatotoxicidad y prolongación del intervalo QT. ** Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events»)</p>			

Consultar la FT del inhibidor de la aromataasa 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 (ver sección 5.2). Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, con un control estrecho de los signos de toxicidad pues no se dispone de experiencia con Kisqali en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A), de acuerdo a un estudio farmacocinético en individuos sanos y en individuos sin cáncer con la función hepática alterada. 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. No se ha estudiado el uso de ribociclib en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática moderada y grave (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 cacahuetses, 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

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 msec. Se debe repetir el ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo y al inicio del segundo 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.

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 cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca 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).

Sustratos de CYP3A4

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

Lecitina de soja

Kisqali contiene lecitina de soja. Los pacientes que tienen hipersensibilidad a cacahuete o 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 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 los AAs (acontecimientos adversos) 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 los AAs relacionados 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 a 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 1,2 veces y 1,3 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 1,4 y 2,1 veces respectivamente. El efecto a la dosis de 200 mg una vez al día previsto fue un aumento de 1,7 y 2,8 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 los AAs relacionados con ribociclib.

Se debe advertir a los pacientes que eviten tomar granada o zumo de granada y 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 interactuar 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).

Se desconoce actualmente si Kisqali puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

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.

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, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridilo, pimocida y ondansetron intravenoso) (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

De acuerdo a los hallazgos en animales, ribociclib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

Para mayor información sobre embarazo, lactancia y fertilidad, 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 durante el tratamiento con Kisqali (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de seguridad global de Kisqali está basada en datos de 898 pacientes, de los cuales 568 recibieron ribociclib a la dosis recomendada de 600 mg, utilizando la pauta de tratamiento propuesta de 600 mg de ribociclib (Días 1-21 de un ciclo de 28 días), y se incluyen 381 que recibieron ribociclib junto con 2,5 mg de letrozol una vez al día.

Los datos de seguridad descritos a continuación se basan en los datos de un ensayo clínico de fase III con una mediana de duración de la exposición a ribociclib más letrozol de 13 meses (58,1% de los pacientes expuestos durante ≥ 12 meses.)

Se notificaron reducciones de dosis debido a efectos adversos, independientemente de la causalidad, en un 44,6% de los pacientes que recibieron Kisqali más letrozol y se notificaron interrupciones permanentes del tratamiento en un 7,5% de los pacientes.

Las RAs más frecuentes y las RAs más frecuentes de grado 3/4 (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y $\geq 2\%$, respectivamente) para las cuales la frecuencia para Kisqali más letrozol supera la frecuencia de placebo más letrozol fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción y neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda, respectivamente.

Tabla de reacciones adversas

Se listan las reacciones adversas del ensayo clínico de fase III (Tabla 6) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones adversas observadas en el ensayo clínico de fase III

Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infeción del tracto urinario	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia	Muy frecuentes
Trombocitopenia, neutropenia febril	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Muy frecuente
Hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea, insomnio	Muy frecuentes
Trastornos oculares	
Aumento de lagrimeo, sequedad ocular	Frecuentes
Trastornos cardíacos	
Síncope	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea	Muy frecuente
Epistaxis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal	Muy frecuentes
Disgeusia, dispepsia	Frecuentes

Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	
Hepatotoxicidad ¹	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Alopecia, erupción ² , prurito Eritema	Muy frecuentes Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor de espalda	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga, edema periférico, astenia, pirexia	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	
Pruebas de función hepática anormales ³ Aumento de creatinina en la sangre, disminución de peso, prolongación de QT en el electrocardiograma	Muy frecuente Frecuentes
¹ Hepatotoxicidad: daño hepatocelular, daño hepático inducido por el fármaco, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática (un único caso no mortal), hepatitis autoinmune (un único caso). ² Erupción: erupción, erupción maculopapular. ³ 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 (74,3%) y se notificó una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 en un 59,6% de los pacientes que recibieron Kisqali y letrozol en el ensayo de fase III (basado en hallazgos de laboratorio).

Entre los pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 16 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 15 días en el grupo de tratamiento de ribociclib más letrozol, después de la interrupción y/o reducción y/o suspensión del tratamiento. Se notificó neutropenia febril en alrededor del 1,5% de los pacientes expuestos a Kisqali en el ensayo 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 (0,9%) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Toxicidad hepatobiliar

En el ensayo clínico de fase III, se observaron acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en una proporción de pacientes mayor en el brazo de ribociclib más letrozol que en el brazo de placebo más letrozol (24,0% frente a 13,6%, respectivamente), con más efectos adversos de grado 3/4 notificados en los pacientes tratados con ribociclib más letrozol (11,4% frente a 3,6%, respectivamente). Se observaron aumentos de las transaminasas. Se notificaron aumentos de grado 3 o 4 de ALT (10,2% frente a 1,2%) y de AST (6,9% frente a 1,5%) en los brazos de ribociclib 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 4 pacientes (1,2%) y todos los pacientes recuperaron los niveles normales en 154 días después de la interrupción del tratamiento con Kisqali.

Se notificaron interrupciones y/o ajustes de la dosis debidos a acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en un 8,4% de los pacientes tratados con ribociclib más letrozol, principalmente debidos al aumento de ALT (5,7%) y/o aumento de AST (4,5%). Se observaron interrupciones del tratamiento con Kisqali más letrozol debidas a pruebas de la función hepática anormales o hepatotoxicidad en un 3,0% y 0,6% de los pacientes respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En el ensayo clínico de fase III y en un ensayo de fase Ib con tratamiento de ribociclib más letrozol, el 83,8% (31/37) 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 57 días para el grupo de tratamiento de ribociclib más letrozol. La mediana de tiempo hasta la resolución (hasta la normalización o a grado ≤ 2) fue de 24 días en el grupo de ribociclib más letrozol.

Prolongación de QT

En el ensayo clínico de fase III el 7,5% de los pacientes en el brazo de ribociclib más letrozol y el 2,4% en el brazo de placebo más letrozol presentaron al menos un acontecimiento de prolongación del intervalo QT (incluyendo QT prolongado del ECG y síncope). La revisión de los datos de ECG (media de triplicados) mostró que 1 paciente (0,3%) presentó un valor de QTcF post basal de >500 mseg, y 9 pacientes (2,7%) 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 0,9% de los pacientes tratados con ribociclib más letrozol debido al QT prolongado del electrocardiograma y síncope.

Un análisis centralizado de los datos de ECG (media de triplicados) mostró 11 pacientes (3,3%) y 1 paciente (0,3%) con al menos un QTcF post-basal >480 mseg en el brazo de ribociclib más letrozol y el brazo de placebo más letrozol, respectivamente. Entre los pacientes que presentaron una prolongación del QTcF >480 mseg, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 15 días y estos cambios fueron reversibles con la interrupción y/o la reducción de la dosis (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

4.9 Sobredosis

No se conocen casos 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: L01XE42

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 μ M (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 estrógeno, 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.

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-.

Electrofisiología cardíaca

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 267 pacientes tratados con ribociclib a dosis entre 50 y 1.200 mg, incluyendo 193 pacientes tratados con 600 mg de ribociclib. El análisis sugirió que ribociclib causa aumentos en el intervalo QTc dependientes de la concentración. El cambio medio estimado de QTcF respecto al inicio fue de 22,87 mseg (IC 90%: 21,6, 24,1) a la C_{max} media observada en el estado estacionario (2.237 ng/ml) después de la administración a la dosis recomendada de 600 mg (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 brazos 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 eran mayores de 65 años 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. El 43,7% de los pacientes habían recibido quimioterapia en el contexto neoadyuvante o adyuvante y el 52,4% 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 20,7% de los pacientes tenían enfermedad sólo ósea y el 59,0% de los pacientes presentaban enfermedad visceral. Los pacientes con tratamiento (neo) adyuvante previo con anastrozol o letrozol debían haber completado este tratamiento al menos 12 meses antes de la aleatorización al ensayo.

La variable principal 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 brazo de Kisqali más letrozol y el brazo de placebo más letrozol.

En las Tablas 7 y 8 se presenta una actualización de los datos de eficacia más maduros (fecha de corte 02 Enero 2017).

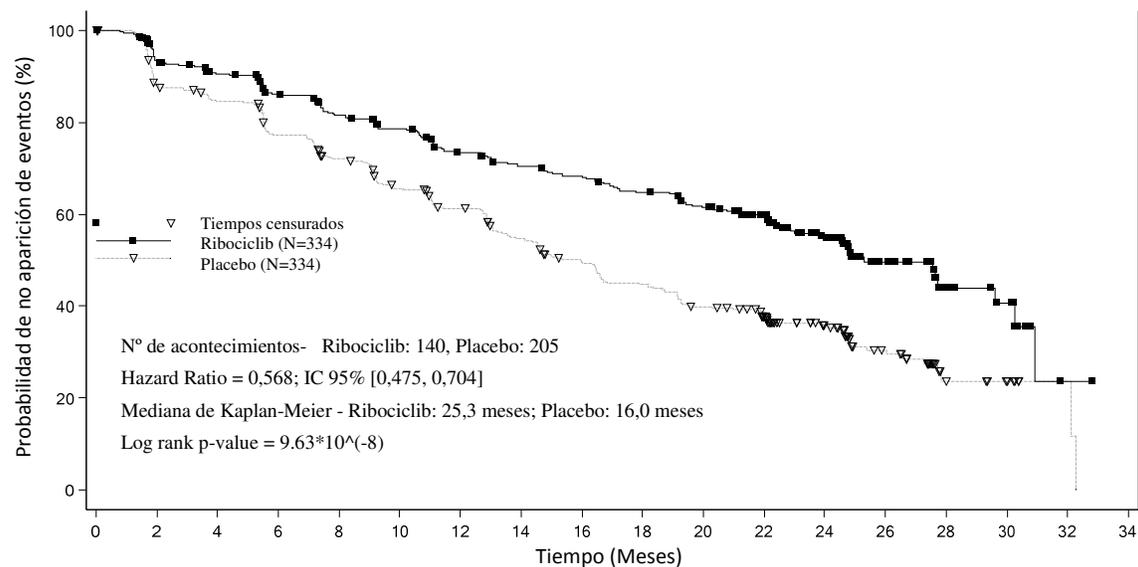
La mediana de SLP fue de 25,3 meses (IC 95%: 23,0, 30,3) para los pacientes tratados con ribociclib más letrozol y 16,0 meses (IC 95%: 13,4, 18,2) para los pacientes que recibieron placebo más letrozol. Se estimó que el 54,7% de los pacientes que recibieron ribociclib más letrozol estaban libres de progresión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

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) entre el brazo de Kisqali más letrozol y el brazo de placebo más letrozol (HR 0,746 [IC 95%: 0,517, 1,078]). Los datos de SG no son todavía maduros.

Tabla 7: Resultados de eficacia - Resultados de eficacia principal (SLP) del ensayo MONALEESA-2 en base a la valoración radiológica del investigador (fecha de corte 02 Enero 2017)

	Análisis actualizado (fecha de corte 02 Enero 2017)	
	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	9,63×10 ⁻⁸	
IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes;		
^a valor de p se obtiene del test de log-rank estratificado unilateral.		

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP en base a la evaluación del investigador – MONALEESA-2 (conjunto del análisis completo 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 brazo de ribociclib 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 ribociclib 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 8 se presentan los resultados actualizados de respuesta global y las tasas de beneficio clínico.

Tabla 8: Resultados de eficacia del ensayo MONALEESA-2 (ORR, CBR) basados en la valoración del investigador (fecha de corte 02 Enero 2017)

Análisis	Kisqali + letrozol (%, IC 95%)	Placebo + 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 × 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 × 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

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

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de ribociclib.

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 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 (V_{ss}/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 [¹⁴C] 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

cisteína, 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 ($\leq 2,78\%$ 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

De acuerdo a un análisis farmacocinético de la población que incluyó a 77 pacientes con función renal normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 76 pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a <90 ml/min/1,73 m²) y 35 pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30 a <60 ml/min/1,73 m²), la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición de ribociclib (ver sección 4.2). No se ha estudiado la farmacocinética de ribociclib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

De acuerdo a un estudio farmacocinético en pacientes 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]: 1,50 para C_{\max} ; 1,32 para AUC_{inf}) y grave (GMR: 1,34 para C_{\max} ; 1,29 para AUC_{inf}). 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 (ver sección 4.2).

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 las 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 esperaba 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 linfóide (depleción linfóide), 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. 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 embrionofetal tal como se evidenció al aumentar la incidencia de anomalías 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. No se ha evaluado ribociclib en estudios de fertilidad. Sin embargo, estudios de toxicidad crónica en ratas y perros revelaron cambios atróficos en los testículos, después de la evaluación histopatológica. 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona(tipo A)
Hidroxipropil celulosa parcialmente substituida
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
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Tiempo de vida útil

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cajas de cartón conteniendo 21, 42 o 63 comprimidos recubiertos en blíster de PVC/PCTFE (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno) - Aluminio.

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. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

29 de diciembre de 2016

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza