

UPDATED OVERALL SURVIVAL (OS) RESULTS FROM THE PHASE III MONALEESA-3 TRIAL OF POSTMENOPAUSAL PATIENTS (PTS) WITH HR+/HER2- ADVANCED BREAST CANCER (ABC) TREATED WITH FULVESTRANT (FUL) ± RIBOCICLIB (RIB)

Dennis J. Slamon,¹ Patrick Neven,² Stephen Chia,³ Guy Jerusalem,⁴ Michelino De Laurentiis,⁵ Seock-Ah Im,⁶ Katarina Petrakova,⁷ Giulia Valeria Bianchi,⁸ Miguel Martín,⁹ Arnd Nusch,¹⁰ Gabe S. Sonke,¹¹ Luis De la Cruz-Merino,¹² J. Thaddeus Beck,¹³ Craig Wang,¹⁴ Uday Deore,¹⁵ Arunava Chakravarty,¹⁵ Juan Pablo Zarate,¹⁵ Tetiana Taran,¹⁴ Peter A. Fasching¹⁶

¹David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA; ²Multidisciplinary Breast Centre, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven, Belgium; ³British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada; ⁴CHU Liege and Liège University, Liège, Belgium; ⁵Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale,” Naples, Italy; ⁶Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁷Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ⁸Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ⁹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama, Universidad Complutense, Madrid, Spain; ¹⁰Practice for Hematology and Internal Oncology, Velbert, Germany; ¹¹Netherlands Cancer Institute/Borstkanker Onderzoek Groep Study Center, Amsterdam, the Netherlands; ¹²Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain; ¹³Highlands Oncology Group, Fayetteville, AR; ¹⁴Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹⁵Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; ¹⁶University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany.

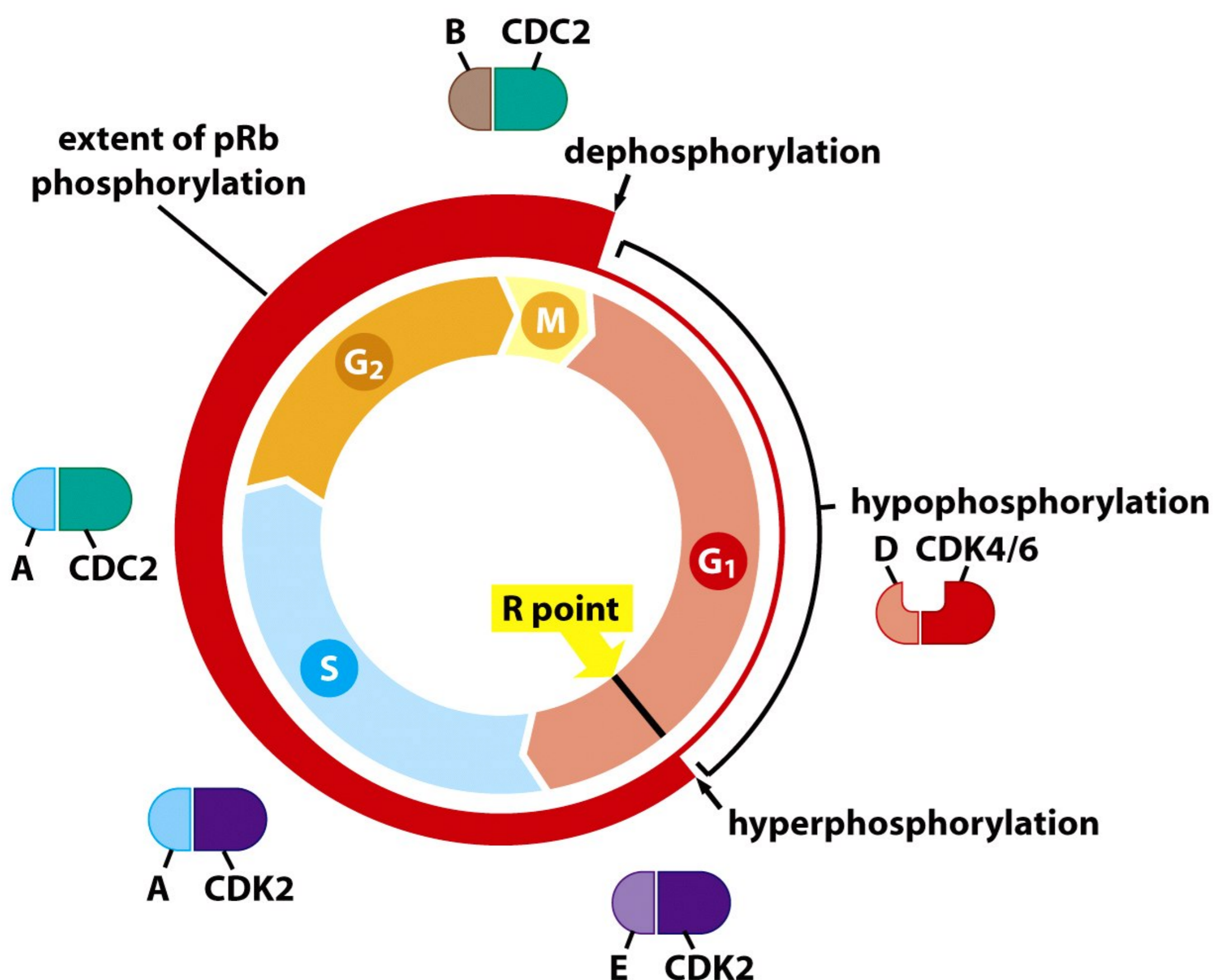
June 5, 2021

Disclosure

Dennis J. Slamon

- Leadership: BioMarin
- Stock and Other Ownership Interests: Pfizer, Merck, Amgen, Vertex, BioMarin
- Honoraria: Novartis
- Consulting or Advisory Role: Lilly, Novartis
- Research Funding: Novartis, Pfizer
- Travel, Accommodations, Expenses: BioMarin, Novartis, Pfizer

Rb as a Master Regulator of the G1/S Checkpoint¹



- Protein kinases control cell cycle progression and rely on associations with regulatory subunits called cyclins
- Cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 associate with cyclin D and hyperphosphorylate Rb
- Hyperphosphorylation of Rb inactivates Rb and allows the cell to progress from G₁ to S phase
- P16 inhibits the CDK4/6-cyclin D complex

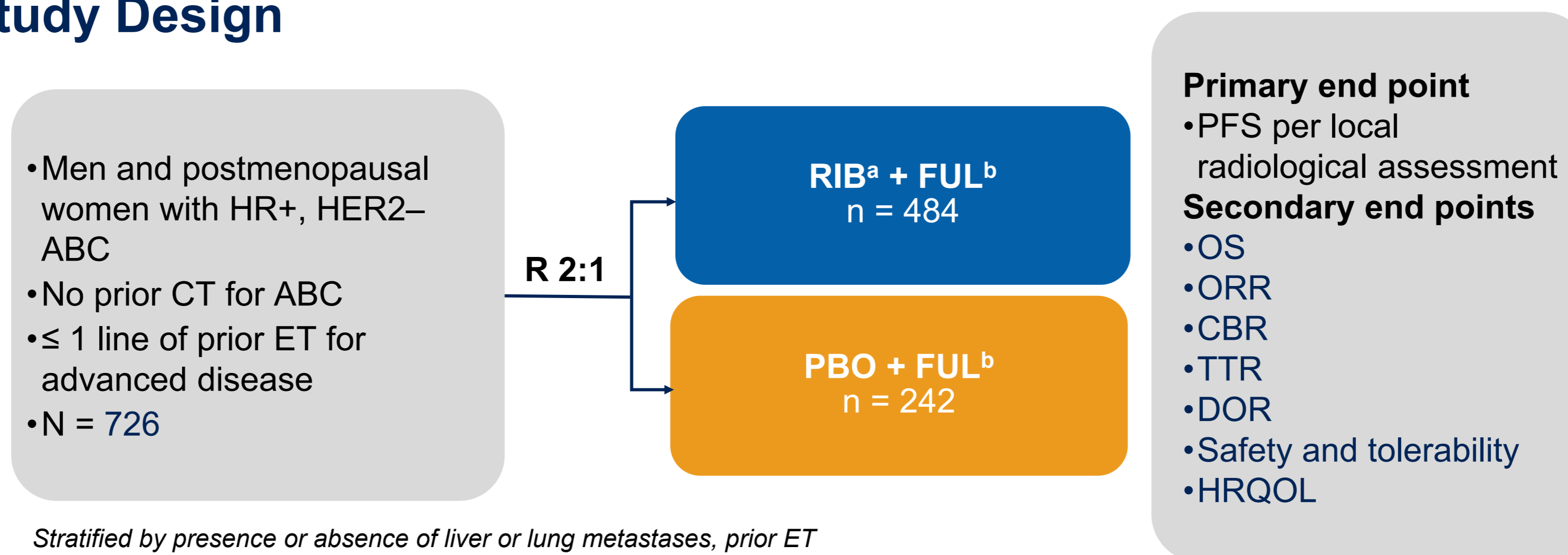
Can inhibiting CDK4/6-cyclin D prevent hyperphosphorylation of Rb and thereby prevent cell cycle progression?

1. Weinberg RA. The Biology of Cancer, First Edition. W.W. Norton; 2006. Reprinted with permission of W. W. Norton & Company, Inc.

Background

- The MONALEESA-3 trial evaluating ribociclib + fulvestrant in postmenopausal patients with HR+/HER2– ABC previously demonstrated a significant PFS and OS benefit over fulvestrant alone^{1,2}
 - Median OS in the final protocol-specified OS analysis was not reached in the ribociclib arm and was 40.0 months in the placebo arm (hazard ratio, 0.72; 95% CI, 0.57-0.92; $P = 0.00455$)²
- Here we report an exploratory update of OS with longer follow-up (median follow-up, 56.3 months)**

MONALEESA-3 Study Design



ABC, advanced breast cancer; CT, chemotherapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

^a 600 mg/day (3 weeks on, 1 week off).

^b 500 mg/28 days (1 additional dose on cycle 1 day 15).

1. Slamon DJ, et al. *J Clin Oncol*. 2018;24:2465-2472. 2. Slamon DJ, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:514-524.

Patient Disposition

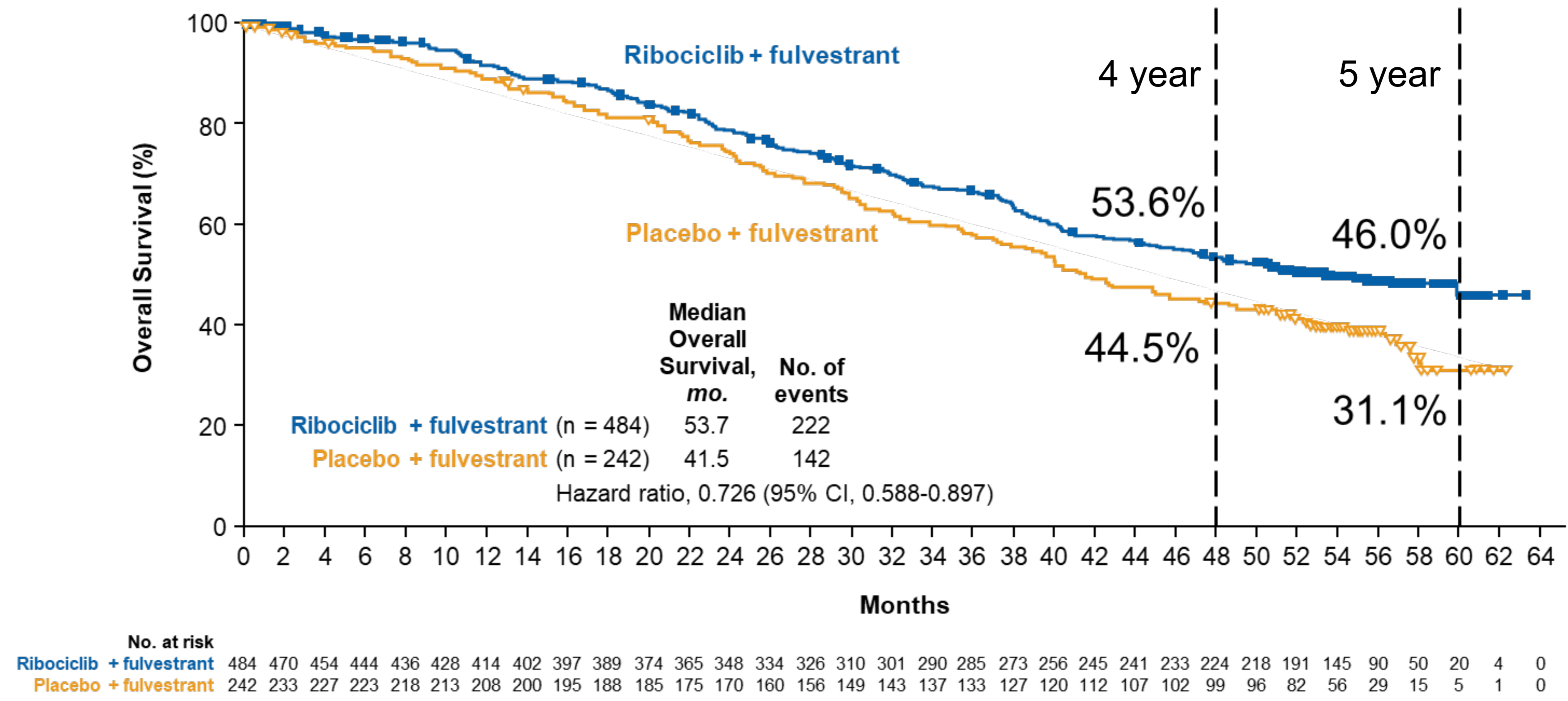
Parameter, n (%)	Ribociclib + Fulvestrant (n = 484)	Placebo + Fulvestrant (n = 242)	All Patients (N = 726)
Patients randomized			
Untreated	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Treated	483 (99.8)	241 (99.6)	724 (99.7)
Patients treated			
Treatment ongoing^a	68 (14.0)	21 (8.7)	89 (12.3)
End of treatment	415 (85.7)	220 (90.9)	635 (87.5)
Reason for end of treatment			
Progressive disease	299 (61.8)	193 (79.8)	492 (67.8)
Adverse event	49 (10.1)	9 (3.7)	58 (8.0)
Patient/guardian decision	33 (6.8)	7 (2.9)	40 (5.5)
Physician decision	32 (6.6)	9 (3.7)	41 (5.6)
Death	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Technical problems	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Entered survival follow-up^b	352 (84.8)	203 (92.3)	555 (87.4)

Data cutoff: October 30, 2020.

^a Patients continuing study treatment at cutoff.

^b The percentages of patients who entered survival follow-up use the number of patients with end of treatment as the denominator.

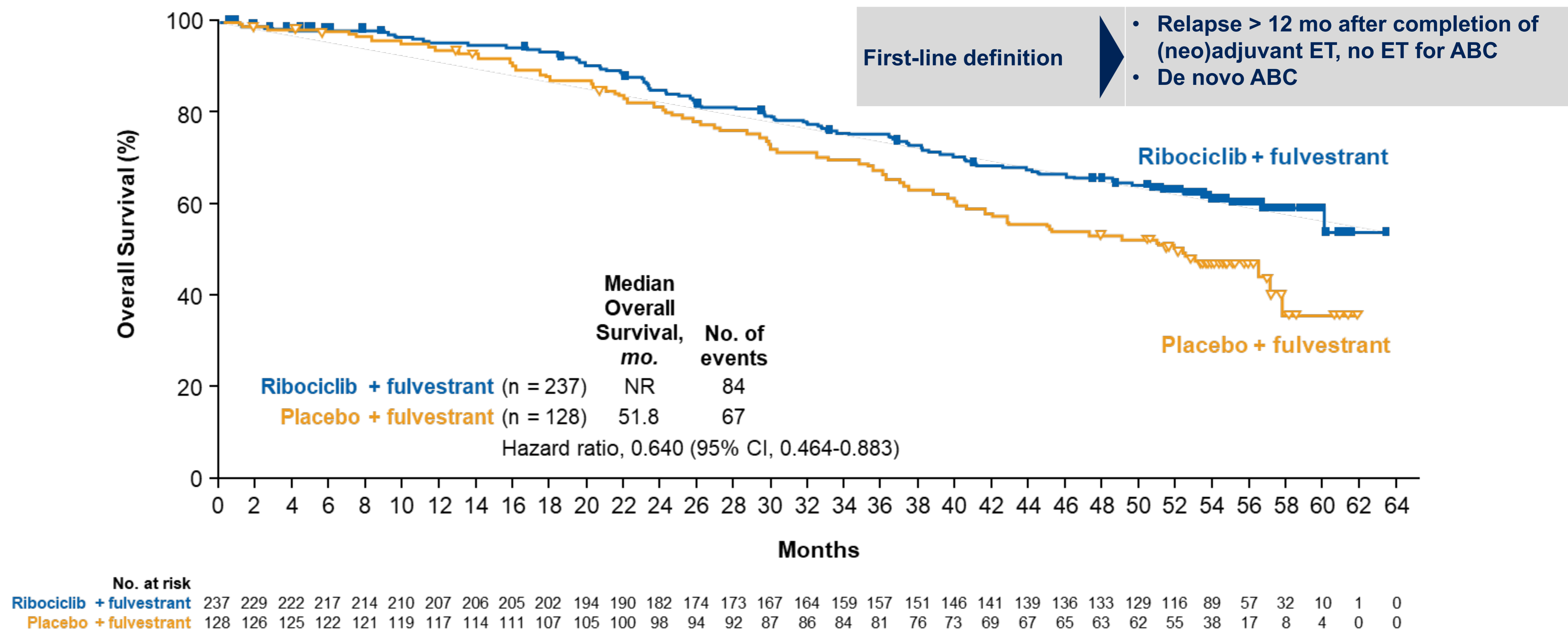
Overall Survival in the Overall Population



- With an extended follow-up of > 4 years, ribociclib + fulvestrant continued to demonstrate a clinically relevant > 1 year OS benefit compared with placebo + fulvestrant

Data cutoff: October 30, 2020.
OS, overall survival.

Overall Survival in Patients Treated in the First-line Setting



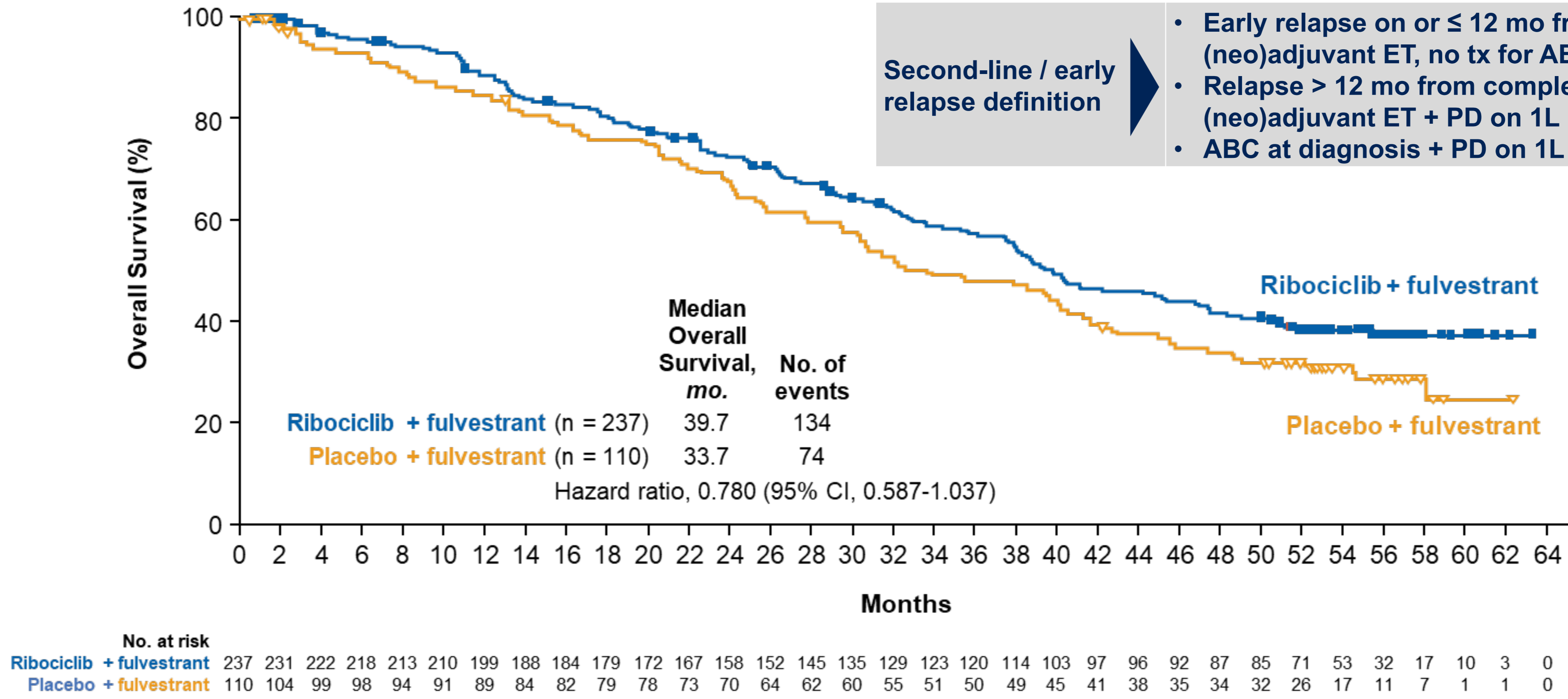
- A larger magnitude of benefit of ribociclib + fulvestrant over placebo + fulvestrant in the first-line setting was observed compared with the prior reported data cutoff for OS (HR, 0.70; 95% CI, 0.48-1.02)¹

Data cutoff: October 30, 2020.

ET, endocrine therapy; OS, overall survival.

1. Slamon DJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:514-524.

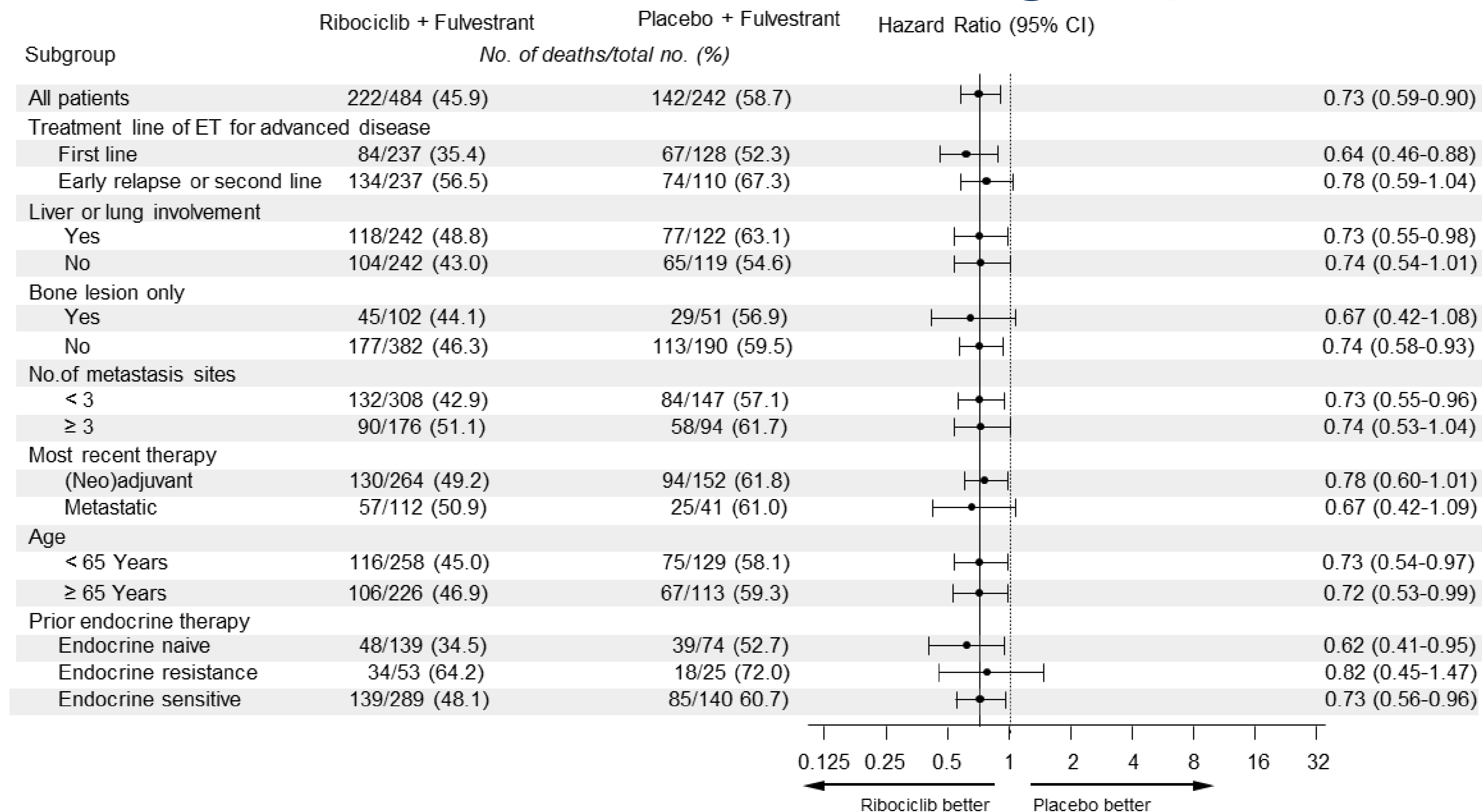
Overall Survival in Patients Treated in the Second-line Setting or who had Early Relapse



- Ribociclib + fulvestrant demonstrated a 6-month longer median OS over placebo + fulvestrant in the second-line setting

Data cutoff: October 30, 2020.
 ET, endocrine therapy; OS, overall survival.

Overall Survival in Relevant Patient Subgroups



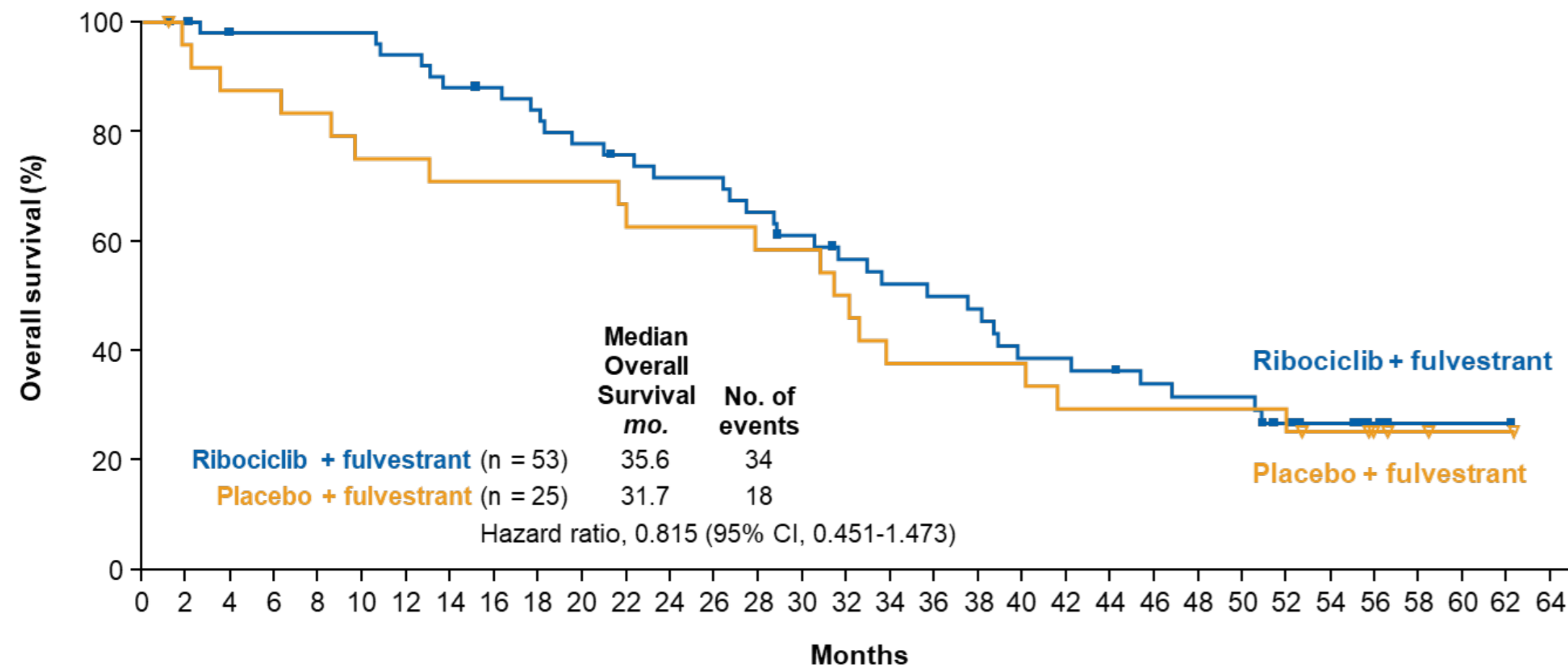
- A consistent OS benefit was observed across most subgroups, including harder-to-treat patients, eg, patients with liver/lung metastases, ≥ 3 metastatic sites, and endocrine resistance

Data cutoff: October 30, 2020.

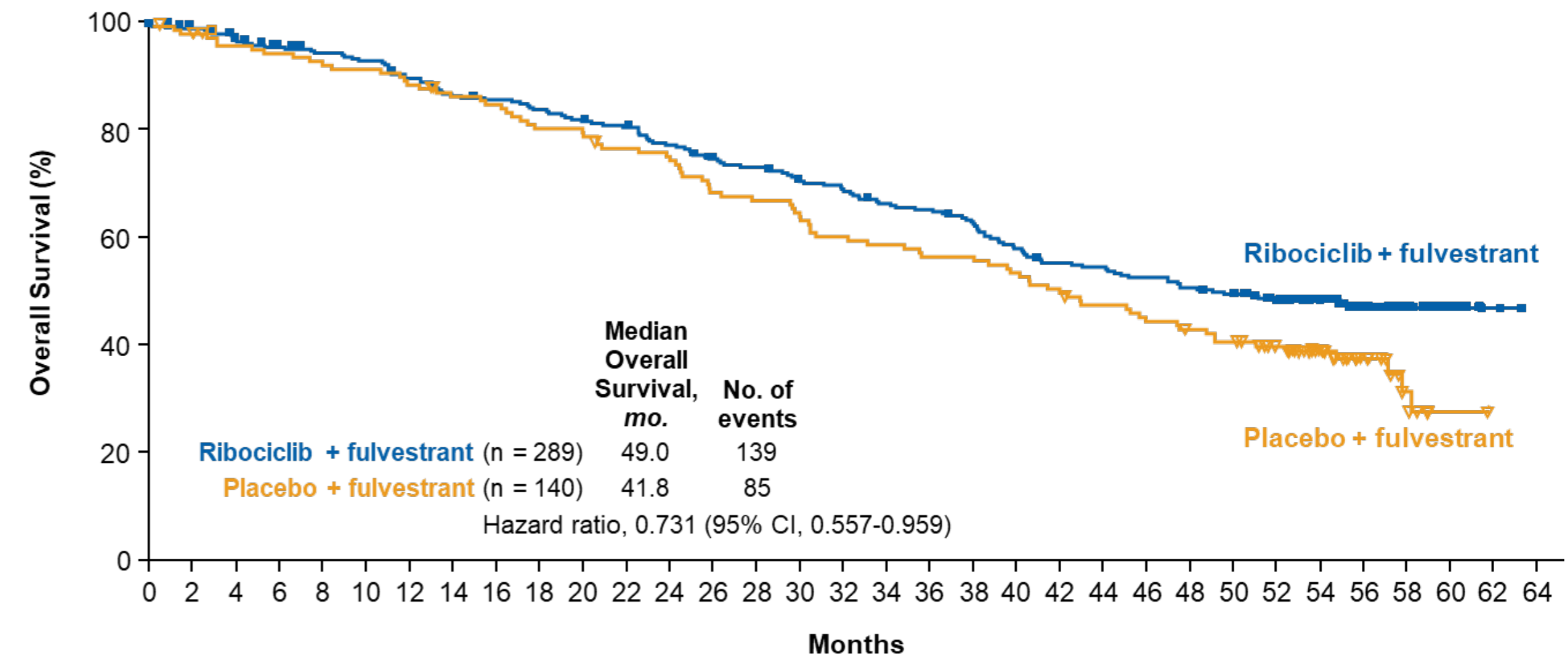
ET, endocrine therapy; OS, overall survival.

Overall Survival by Endocrine Sensitivity

Endocrine-resistant^a population



Endocrine-sensitive^b population



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64
Ribociclib + fulvestrant	53	52	49	49	49	49	47	44	43	41	38	36	34	34	31	28	25	23	22	21	17	17	16	14	13	13	9	6	3	1	1	1	0
Placebo + fulvestrant	25	23	21	21	20	18	18	17	17	17	15	15	15	14	14	12	9	9	9	9	7	7	7	7	7	6	5	3	2	1	1	0	

No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64
Ribociclib + fulvestrant	289	281	271	263	258	254	244	235	232	227	221	217	207	197	193	184	179	172	169	161	149	141	139	134	129	125	112	85	51	28	13	2	0
Placebo + fulvestrant	140	134	130	128	125	124	120	115	113	107	105	101	98	90	88	83	79	77	74	73	69	65	61	57	54	51	44	30	17	8	1	0	0

- Ribociclib + fulvestrant prolonged median OS over placebo + fulvestrant in patients who were sensitive to ET as well as those who were resistant to ET

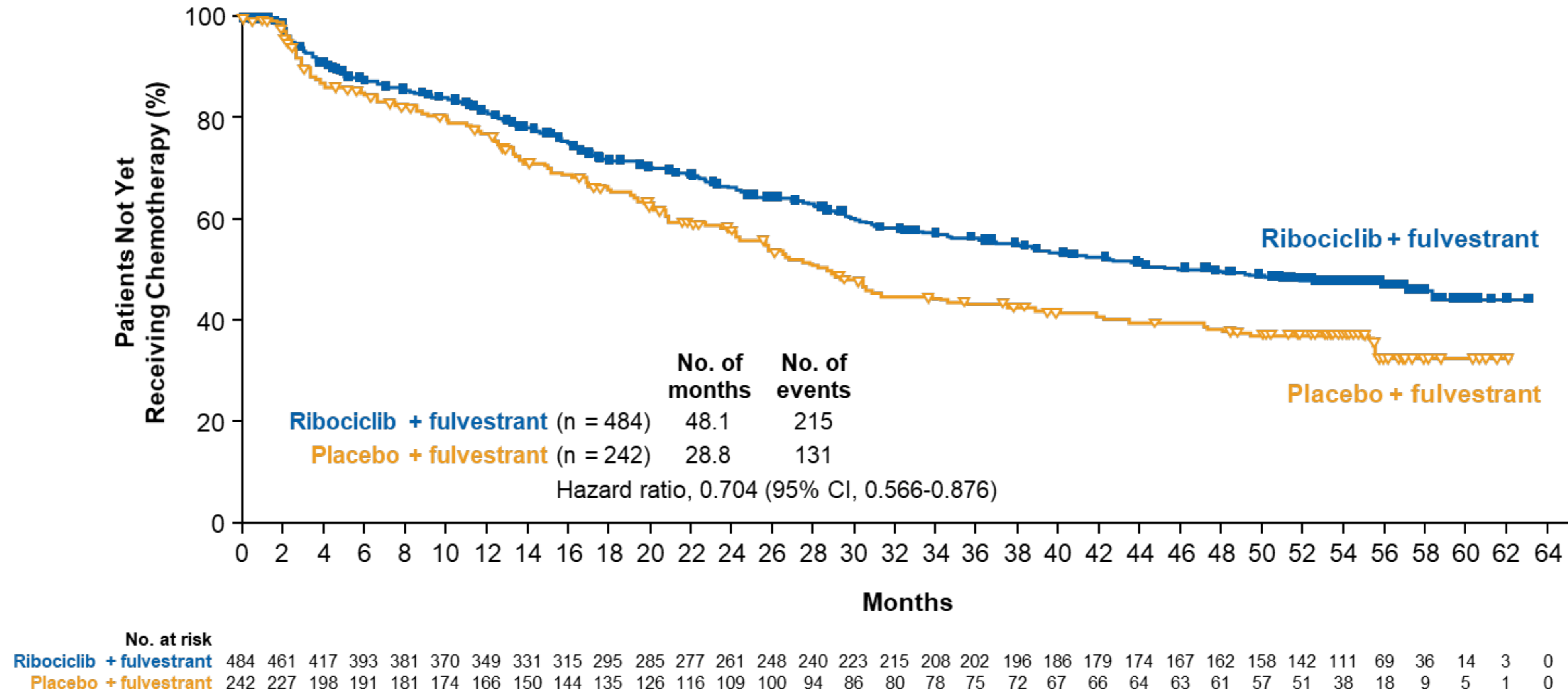
Data cutoff: October 30, 2020.

ET, endocrine therapy; OS, overall survival.

^a Patients with progressive disease within the first 6 months of first-line ET for ABC while on ET or patients with relapse within the first 2 years of (neo)adjuvant therapy.

^b Patients who received prior ET for ABC who did not have progressive disease within the first 6 months of first-line ET for ABC while on ET and did not relapse within the first 2 years of (neo)adjuvant therapy.

Time to First Chemotherapy^a

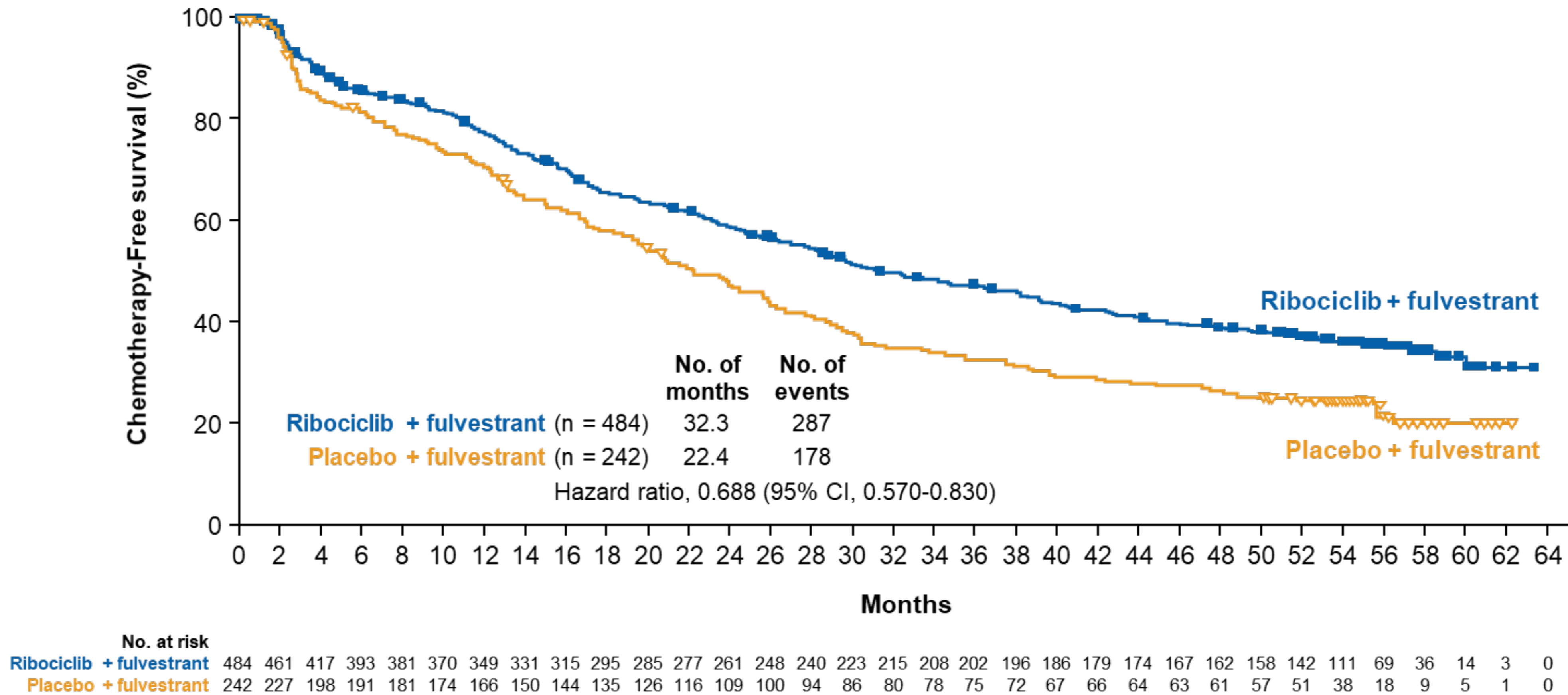


- Ribociclib + fulvestrant was associated with a nearly 20-month delay in first subsequent chemotherapy use over placebo + fulvestrant

Data cutoff: October 30, 2020.

^a Time to first chemotherapy was defined as the time from randomization to the beginning of the first chemotherapy after discontinuation of the trial regimen, with death being censored.

Chemotherapy-Free Survival^a

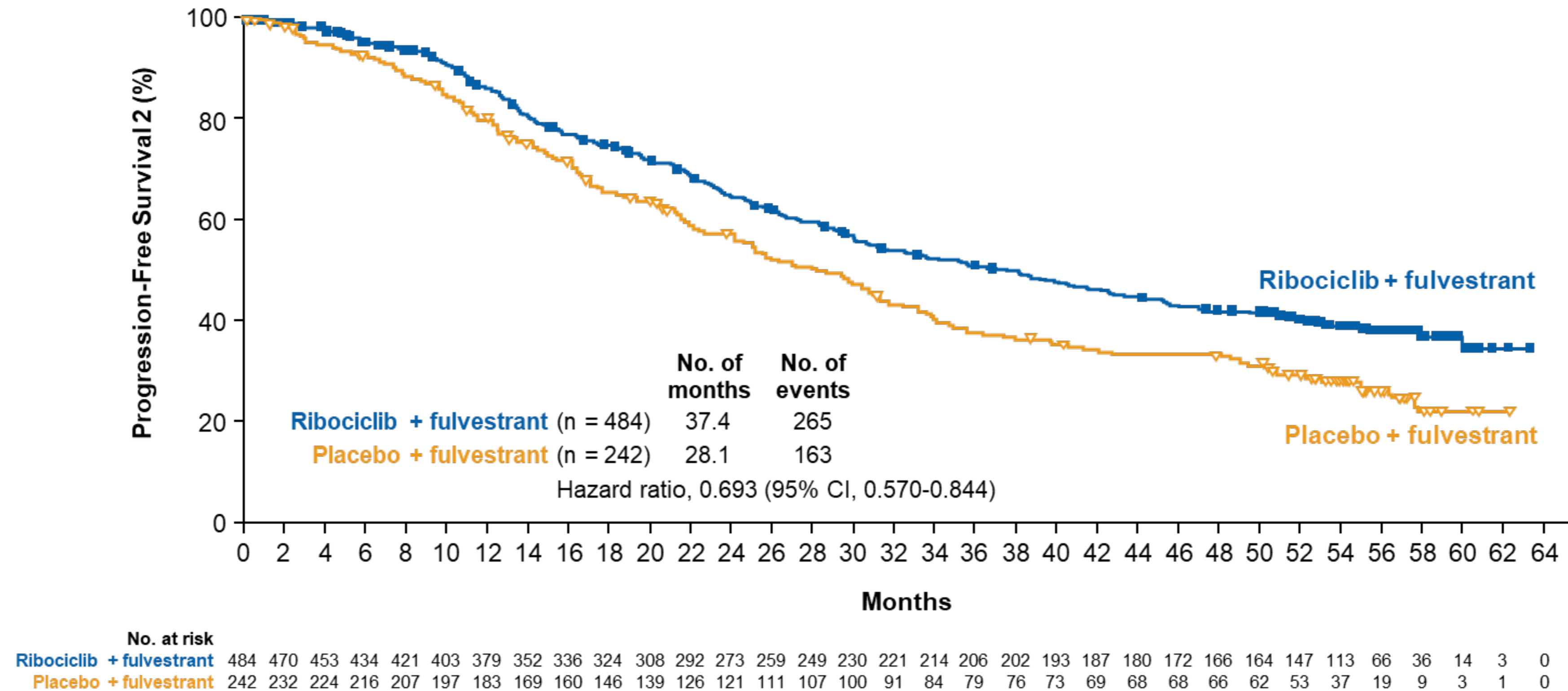


- Chemotherapy-free survival was approximately 10 months longer with ribociclib + fulvestrant over placebo + fulvestrant

Data cutoff: October 30, 2020.

^a Chemotherapy-free survival was defined as the time from randomization to the beginning of the first chemotherapy or death after discontinuation of the trial regimen.

PFS2^a in All Patients



- A longer PFS2 was observed for patients receiving ribociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant, demonstrating that patients had improved benefit beyond disease progression
- This benefit was observed regardless of treatment setting, but was especially notable in the first-line setting (HR, 0.63; 95% CI, 0.47-0.84)

Data cutoff: October 30, 2020.

PFS2, progression-free survival 2.

^a PFS2 was defined as the time from randomization to the first documented disease progression (physician reported) while the patient was receiving subsequent antineoplastic therapy or death from any cause, whichever occurred first.

Subsequent Antineoplastic Therapies

Variable	Ribociclib + Fulvestrant n = 484	Placebo + Fulvestrant n = 242
No. of patients who discontinued the trial regimen	415	220
Patients who received any subsequent therapy, n (%)	340 (81.9)	190 (86.4)
First subsequent antineoplastic therapy		
Chemotherapy alone	96 (23.1)	44 (20.0)
Chemotherapy plus hormone therapy or other therapy ^a	36 (8.7)	29 (13.2)
Hormone therapy alone	115 (27.7)	47 (21.4)
Hormone therapy plus other therapy ^b	88 (21.2)	69 (31.4)
Targeted therapy alone	5 (1.2)	1 (0.5)
Patients who received any subsequent CDK4/6 inhibitor, n (%)		
Palbociclib	36 (8.7)	52 (23.6)
Ribociclib	14 (3.4)	11 (5.0)
Abemaciclib	10 (2.4)	5 (2.3)

- Among patients who discontinued study treatment, 81.9% and 86.4% received a next-line subsequent antineoplastic therapy, with 14.0% and 30.0% receiving a CDK4/6 inhibitor as **any** subsequent line in the ribociclib vs placebo arms, respectively

Data cutoff: October 30, 2020.

CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6.

^a This category includes patients who received chemotherapy in combination with any non-chemotherapy.

^b This category includes patients who received hormone therapy plus another medication without chemotherapy.

Adverse Events of Special Interest

AESI grouping ^a	Ribociclib + Fulvestrant n = 483			Placebo + Fulvestrant n = 241		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Hematologic AESIs, n (%)						
Neutropenia	348 (72.0)	245 (50.7)	36 (7.5)	9 (3.7)	2 (0.8)	0
Leukopenia	157 (32.5)	79 (16.4)	3 (0.6)	4 (1.7)	0	0
Anemia	97 (20.1)	19 (3.9)	0	21 (8.7)	7 (2.9)	0
Thrombocytopenia	45 (9.3)	5 (1.0)	1 (0.2)	6 (2.5)	0	0
Other	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
Nonhematologic AESIs, n (%)						
Infections	283 (58.6)	39 (8.1)	0	108 (44.8)	10 (4.1)	0
Pulmonary toxicity ^a	184 (38.1)	10 (2.1)	2 (0.4)	77 (32.0)	7 (2.9)	1 (0.4)
Interstitial lung disease/ pneumonitis	10 (2.1)	2 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0
Hepatobiliary toxicity	117 (24.2)	51 (10.6)	16 (3.3)	43 (17.8)	13 (5.4)	2 (0.8)
Renal toxicity	64 (13.3)	7 (1.4)	1 (0.2)	13 (5.4)	0	0
QT interval prolongation	41 (8.5)	14 (2.9)	1 (0.2)	5 (2.1)	3 (1.2)	0
Pulmonary embolism	27 (5.6)	13 (2.7)	1 (0.2)	15 (6.2)	8 (3.3)	1 (0.4)
Reproductive toxicity	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0

- Adverse events were consistent with those in previous analyses of MONALEESA-3

Data cutoff: October 30, 2020.

AESI, adverse event of special interest.

^a This category includes respiratory disorders.

Conclusions

- In this exploratory analysis with an extended median follow-up of 56.3 months, ribociclib + fulvestrant maintained the OS benefit in postmenopausal patients with HR+/HER2– ABC, and this benefit was consistent across most patient subgroups and settings
 - With ribociclib + fulvestrant vs fulvestrant alone, median OS was 53.7 vs 41.5 months (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.59-0.90)
- MONALEESA-3 remains the only randomized trial evaluating a CDK4/6i to demonstrate an OS benefit in postmenopausal patients with HR+/HER2– ABC treated in the first-line^a setting
- Ribociclib + fulvestrant delayed the use of subsequent chemotherapy and prolonged the chemotherapy-free survival compared with fulvestrant alone
- An improvement in PFS2 was observed with ribociclib + fulvestrant compared with fulvestrant alone; this effect was observed regardless of line of treatment
- In general, rates and choice of immediate subsequent therapy were similar in both arms
 - Subsequent CDK4/6i at any time was lower in patients treated with ribociclib + fulvestrant vs fulvestrant alone; despite this, the OS benefit of ribociclib + fulvestrant vs fulvestrant alone was still evident
- No new safety signals were detected at a follow-up of ≈ 4.5 years

ABC, advanced breast cancer; CDK4/6i, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; ET, endocrine therapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; OS, overall survival; PFS2, progression-free survival 2.

^a The first-line category in MONALEESA-3 included patients with newly diagnosed ABC and patients that relapsed >12 months from completion of (neo)adjuvant ET with no treatment for advanced or metastatic disease.

Acknowledgments

We thank the patients who participated in these trials, their families and caregivers, data monitoring committee members, study steering committee members, investigators, and staff who assisted with the trials at each site.

We also thank the team that supported this analysis. Writing assistance was provided by MediTech Media, funded by Novartis.

2021 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

ANNALS OF
ONCOLOGY
driving innovation in oncology

**Full Publication Available
in Annals of Oncology**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver Reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Kisqali 200 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 0,344 mg de lecitina de soja. Para consultar la lista completa de excipientes, ver Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Color violeta grisáceo claro, sin ranura, redondo, curvado con los bordes biselados (diámetro aproximado: 11,1 mm), grabado con «RIC» en una cara y «NVR» en la otra cara. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Kisqali está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como tratamiento hormonal inicial o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo. En mujeres pre- o perimenopáusicas el tratamiento hormonal se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). **Posología y forma de administración.** El tratamiento con Kisqali lo debe iniciar un médico con experiencia en el uso de tratamientos para el cáncer. **Posología.** La dosis recomendada es de 600 mg de ribociclib (tres comprimidos recubiertos con película de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días. El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable. Kisqali se debe utilizar junto con 2,5 mg de letrozol o bien otro inhibidor de la aromatasa o con 500 mg de fulvestrant. Cuando se utiliza Kisqali en combinación con un inhibidor de la aromatasa, el inhibidor de la aromatasa se debe tomar por vía oral una vez al día de forma continuada durante todo el ciclo de 28 días. Para más información, consulte la Ficha Técnica (FT) del inhibidor de la aromatasa. Cuando se utiliza Kisqali en combinación con fulvestrant, fulvestrant se administra por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente, una vez al mes. Para más información, consulte la Ficha Técnica (FT) de fulvestrant. El tratamiento de mujeres pre y perimenopáusicas con las combinaciones aprobadas de Kisqali debe incluir también un agonista de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local. Kisqali se puede tomar con o sin comida (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 los acontecimientos adversos (AA) graves o no tolerables puede requerir la interrupción temporal de la dosis, una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kisqali. Si se necesita reducir la dosis, en la Tabla 1 se muestran las pautas de reducción de dosis recomendadas.

Tabla 1. Pautas de modificación de dosis recomendadas

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

*Si se necesita reducir la dosis por debajo de 200 mg/día, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente.

Las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 resumen las recomendaciones para la interrupción, reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kisqali, en el caso de AA específicos. El criterio clínico del médico debe guiar el plan para cada paciente de acuerdo a la valoración del beneficio/riesgo individual (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 1.000/mm ³ ≤LIN)	Grado 3* (RAN 500 - <1.000/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 PFH 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 >3 x LSN junto con bilirrubina total >2 x LSN independientemente del grado basal, suspender el tratamiento con Kisqali.			

*Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events»).

**Valor basal = antes de iniciar el tratamiento.

LSN = límite superior de la normalidad.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali se debe evaluar el ECG. Después de iniciar el tratamiento, se debe repetir el ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo y 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

ECG 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 próximo nivel de dosis inferior. 3. Si recurre un QTcF ≥481 mseg, interrumpir la dosis hasta que se resuelva el QTcF a <481 mseg y después reiniciar Kisqali al próximo nivel de dosis inferior.
ECG con QTcF >500 mseg	<p>Si el QTcF es superior a 500 mseg, interrumpir el tratamiento con Kisqali hasta que el QTcF sea <481 mseg y entonces reanudar Kisqali al próximo nivel de dosis más bajo.</p> <p>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 – EPI/neumonitis

	Grado 1* (asintomático)	Grado 2* (sintomático)	Grado 3 o 4* (grave)
EPI/neumonitis	No se requiere ajuste de dosis. Iniciar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado.	Interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤1, entonces reanudar el tratamiento con Kisqali al próximo nivel de dosis inferior**.	Suspender Kisqali.

*Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events»).

**Se debe realizar una evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo al considerar reanudar el tratamiento con Kisqali.

EPI = enfermedad pulmonar intersticial.

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

Otras toxicidades	Grado 1 o 2**	Grado 3**	Grado 4**
	No se requiere ajuste de dosis. Iniciar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado.	<p>Interrumpir la dosis hasta la recuperación a grado ≤1, entonces reanudar el tratamiento con Kisqali al mismo nivel de dosis.</p> <p>Si recurre el grado 3, reanudar el tratamiento con Kisqali al próximo nivel de dosis inferior.</p>	Suspender Kisqali.

*Excluyendo neutropenia, hepatotoxicidad, prolongación del intervalo QT y EPI/neumonitis.

**Clasificación según CTCAE Versión 4.03 (CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos «Common Terminology Criteria for Adverse Events»).

Consultar la FT del inhibidor de la aromatas, de fulvestrant o del agonista de LHRH administrado conjuntamente para las instrucciones sobre modificación de dosis y otra información de seguridad relevante en caso de toxicidad. **Modificación de la dosis para el uso de Kisqali con inhibidores potentes de CYP3A4.** Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inhibir CYP3A4. Si los pacientes tienen que recibir un inhibidor potente de CYP3A4 de forma concomitante con ribociclib, se debe reducir la dosis de Kisqali a 400 mg una vez al día (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda una dosis inicial de 200 mg en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado el uso de Kisqali en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia renal grave (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase Child-Pugh B) y con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) pueden presentar un aumento de la exposición a ribociclib (menos de 2 veces) y se recomienda una dosis inicial de 400 mg de Kisqali una vez al día. **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. **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. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a cacahuets, soja o a alguno de los excipientes incluidos en la Lista de excipientes. **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 Posología y forma de administración y Reacciones adversas). **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 Posología y forma de administración y Reacciones adversas). 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 Posología y forma de administración y Reacciones adversas). No se han establecido recomendaciones para los pacientes que presentan elevaciones de AST/ALT de grado ≥ 3 en el inicio del tratamiento. **Prolongación del intervalo QT.** En el ensayo E2301 (MONALEESA-7) se observó un aumento del intervalo QTcF de >60 mseg respecto al valor inicial en 14/87 pacientes (16,1%) que recibieron Kisqali más tamoxifeno y en 18/245 pacientes (7,3%) que recibieron Kisqali más un inhibidor de la aromatas no esteroideo (NSAI). No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (ver Reacciones adversas). Se debe evaluar el ECG antes de iniciar el tratamiento. Solo se debe iniciar el tratamiento con Kisqali en pacientes con valores de QTcF inferiores a 450 mseg. Se debe repetir el ECG aproximadamente el día 14 del primer ciclo y al inicio del segundo ciclo, posteriormente según esté clínicamente indicado (ver Posología y forma de administración y Reacciones adversas). Se debe realizar un control adecuado de los electrolitos séricos (incluyendo potasio, calcio, fósforo y magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al inicio de los primeros 6 ciclos y posteriormente, según esté clínicamente indicado. Se debe corregir cualquier anomalía antes de iniciar el tratamiento con Kisqali y durante el tratamiento con Kisqali. Se debe evitar el uso de Kisqali en pacientes que ya presentan o que tienen un riesgo significativo de presentar una prolongación del intervalo QTc. Esto incluye pacientes: con síndrome de QT largo; con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable y bradiarritmias; o 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 Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 Posología y forma de administración y Reacciones adversas). **Reacciones cutáneas graves.** Se ha notificado necrosis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas que pueden sugerir reacciones cutáneas graves (p.ej., erupción cutánea generalizada progresiva, a menudo con ampollas o lesiones mucosas), se debe interrumpir el tratamiento con Kisqali inmediatamente. **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.** Se han notificado casos de EPI/neumonitis con inhibidores de CDK4/6 incluido Kisqali. En los ensayos clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] y MONALEESA-3 [F2301]), se notificaron casos de EPI (cualquier grado 0,3%, incluyendo 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, sin ningún caso en el grupo tratado con placebo. Se notificó neumonitis en ambos grupos de tratamiento, con Kisqali y con placebo (cualquier grado 0,4%, sin ningún caso de grado 3 o 4 en ningún grupo de tratamiento). Dependiendo de la gravedad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, puede ser necesario interrumpir, reducir la dosis o suspender el tratamiento según se describe en la Tabla 5 (ver Posología y forma de administración). Se debe monitorizar en los pacientes la aparición de síntomas pulmonares que puedan ser indicativos de EPI/neumonitis, que pueden incluir hipoxia, tos y disnea y se deben realizar modificaciones de dosis según lo descrito en la Tabla 5 (ver Posología y forma de administración). **Aumento de creatinina en sangre.** Ribociclib puede causar un aumento de creatinina en la sangre al ser un inhibidor de los transportadores renales, el transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2) y la proteína 1 de extrusión de toxinas y multifármacos (MATE1), que están implicados en la secreción activa de creatinina desde los túbulos proximales (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). En caso de aumento de creatinina en la sangre durante el tratamiento, se recomienda realizar una evaluación más extensa de la función renal para excluir la insuficiencia renal. **Sustratos de CYP3A4.** Ribociclib es un inhibidor potente de CYP3A4 a la dosis de 600 mg y un inhibidor moderado de CYP3A4 a la dosis de 400 mg. Por lo tanto, ribociclib puede interactuar con medicamentos que se metabolizan mediante CYP3A4, lo que puede suponer un aumento en las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda precaución en caso de uso concomitante con sustratos de CYP3A4 sensibles con un estrecho margen terapéutico y se debe consultar la FT de los otros productos para las recomendaciones sobre la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4. **Insuficiencia renal.** La dosis de inicio recomendada de 200 mg para pacientes con insuficiencia renal grave se estima que supone una exposición un 45% inferior aproximadamente, comparado con la dosis de inicio estándar en pacientes con función renal normal. No se ha estudiado la eficacia con esta dosis de inicio. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave con un control estrecho de los signos de toxicidad (ver Posología y forma de administración). **Mujeres en edad fértil.** Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben usar un método efectivo de anticoncepción mientras están tomando Kisqali y durante al menos 21 días después de la última dosis (ver Fertilidad, embarazo y lactancia). **Lecitina de soja.** Kisqali contiene lecitina de soja. Los pacientes que tienen hipersensibilidad a cacahuete o soja no deben tomar Kisqali (ver Contraindicaciones). **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_{0-∞}) 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_{0-24h} 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se deben considerar medicamentos concomitantes alternativos con menos potencial para inhibir CYP3A4 y se debe controlar a los pacientes para detectar los AA (acontecimientos adversos) relacionadas con ribociclib (ver Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 Posología y forma de administración. 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 AA 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 Posología y forma de administración). 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 AA relacionados con ribociclib. Se debe advertir a los pacientes que eviten tomar pomelo o zumo de pomelo. Se sabe que estos inhiben las 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_{0-24h} 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_{0-24h} 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, fenitoína, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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, sildenafil, midazolam y 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 solo efectos inhibidores débiles de ribociclib sobre los sustratos de CYP1A2 (aumento del AUC de <2 veces). **Sustancias que son sustratos de transportadores.** Las evaluaciones *in vitro* indican que ribociclib tiene un potencial para inhibir la actividad de los transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, 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 Posología y forma de administración). **Medicamentos que elevan el pH gástrico.** Ribociclib muestra una alta solubilidad a un pH de 4,5 o inferior y en medios relevantes biológicamente (a pH 5,0 y 6,5). No se ha evaluado en un ensayo clínico la administración conjunta de ribociclib con medicamentos que elevan el pH gástrico; sin embargo, no se observó una absorción de ribociclib alterada en los análisis farmacocinéticos de la población y farmacocinéticos no compartimentales. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y letrozol.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama y los análisis farmacocinéticos de la población indican que no hay interacción de fármacos entre ribociclib y letrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anastrozol.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no hay interacción clínicamente relevante entre ribociclib y anastrozol después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y fulvestrant.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que no se observan efectos clínicamente relevantes de fulvestrant sobre la exposición a ribociclib después de la administración conjunta de estos medicamentos. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y tamoxifeno.** Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama indican que la exposición a tamoxifeno aumentó aproximadamente 2 veces después de la administración conjunta de ribociclib y tamoxifeno. **Interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales.** No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco entre ribociclib y anticonceptivos orales (ver Fertilidad, embarazo y lactancia). **Interacciones previstas. Medicamentos antiarrítmicos y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.** Se debe evitar la administración conjunta de Kisqali con medicamentos con un conocido potencial para prolongar el intervalo QT como medicamentos antiarrítmicos (incluyendo, aunque no exclusivamente, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QT (incluyendo, aunque no exclusivamente, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridilo, pimocida y ondansetrón intravenoso) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se recomienda tampoco el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno (ver Indicaciones terapéuticas y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción.** Se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Kisqali. Las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con Kisqali deben utilizar anticonceptivos efectivos (p.ej., anticoncepción de doble barrera) durante el tratamiento y durante al menos 21 días después de finalizar el tratamiento con Kisqali. **Embarazo.** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En base a los hallazgos en animales, ribociclib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se recomienda Kisqali durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticoncepción. **Lactancia.** Se desconoce si ribociclib está presente en la leche humana. No existen datos sobre los efectos de ribociclib en lactantes o los efectos de ribociclib sobre la producción de leche. Ribociclib y sus metabolitos pasan rápidamente a la leche de las ratas lactantes. Las pacientes que están tomando Kisqali no deben dar lactancia materna durante al menos 21 días después de la última dosis. **Fertilidad.** No existen datos clínicos disponibles sobre los efectos de ribociclib en la fertilidad. En base a los estudios en animales, ribociclib puede alterar la fertilidad en hombres en edad fértil. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Kisqali sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso que presenten fatiga, mareo o vértigo durante el tratamiento con Kisqali (ver Reacciones adversas). **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las RA más frecuentes y las RA más frecuentes de grado 3/4 (notificadas con una frecuencia $\geq 20\%$ y $\geq 2\%$, respectivamente) en el conjunto de datos agrupados para las cuales la frecuencia para Kisqali más cualquier combinación supera la frecuencia de placebo más cualquier combinación fueron infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia, erupción, infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos, respectivamente. Se notificaron reducciones de dosis debido a efectos adversos, independientemente de la causalidad, en un 37,3% de los pacientes que recibieron Kisqali en los ensayos clínicos de fase III independientemente de la combinación y se notificaron interrupciones permanentes del tratamiento en un 7,0% de los pacientes que recibieron Kisqali y cualquier combinación en los ensayos clínicos de fase III. **Tabla de reacciones adversas.** La evaluación de seguridad global de Kisqali está basada en el conjunto de datos agrupados de 1.065 pacientes que recibieron Kisqali en combinación con tratamiento hormonal (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasa y N = 483 en combinación con fulvestrant) y que fueron incluidos en los ensayos clínicos de fase III (Tabla 7) 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 7. Reacciones adversas observadas en tres ensayos clínicos de fase III y durante la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infecciones ¹	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia	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, mareo	Muy frecuentes
Vértigo	Frecuente

Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos oculares	
Aumento de lagrimeo, sequedad ocular	Frecuentes
Trastornos cardíacos	
Síncope	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea, tos	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal ² , dispepsia	Muy frecuentes
Disgeusia	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Hepatotoxicidad ³	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Alopecia, erupción ⁴ , prurito	Muy frecuentes
Eritema, piel seca, vitiligo	Frecuentes
Necrolisis epidérmica tóxica (NET)*	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor de espalda	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga, edema periférico, astenia, pirexia	Muy frecuentes
Boca seca, dolor orofaríngeo	Frecuentes
Exploraciones complementarias	
Pruebas de función hepática anormales ⁵	Muy frecuente
Aumento de creatinina en la sangre, prolongación de QT en el electrocardiograma	Frecuentes

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

²Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior.

³Hepatotoxicidad: daño hepatocelular, daño hepático inducido por el fármaco (<1%), hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmune (un único caso).

⁴Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica.

⁵Pruebas de función hepática anómalas: aumento de ALT, aumento de AST, aumento de bilirrubina en sangre.

*Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Proviene de notificaciones espontáneas para las cuales no siempre es posible establecer la frecuencia o la relación causal con la exposición al medicamento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Neutropenia. La neutropenia fue la reacción adversa notificada de forma más frecuente (73,7%) y se notificó una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 en un 58,6% de los pacientes que recibieron Kisqali más cualquier combinación en los ensayos de fase III. Entre los pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 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 12 días en los grupos de Kisqali más cualquier combinación, después de la interrupción y/o reducción y/o suspensión del tratamiento. Se notificó neutropenia febril en alrededor del 1,4% de los pacientes expuestos a Kisqali en los ensayos de fase III. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen de forma rápida la aparición de fiebre. Según su gravedad, la neutropenia se manejó mediante controles de laboratorio, interrupción del tratamiento y/o modificación de la dosis. La suspensión del tratamiento debido a neutropenia fue baja (0,8%) (ver Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Toxicidad hepatobiliar.** En los ensayos clínicos de fase III, se observaron acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en una proporción de pacientes mayor en los grupos de Kisqali más cualquier combinación que en los grupos de placebo más cualquier combinación (23,2% frente a 16,5%, respectivamente), con más efectos adversos de grado 3/4 notificados en los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación (11,4% frente a 5,4%, respectivamente). Se observaron aumentos de las transaminasas. Se notificaron aumentos de grado 3 o 4 de ALT (9,7% frente a 1,5%) y de AST (6,7% frente a 2,1%) en los grupos de Kisqali y placebo, respectivamente. Se notificaron elevaciones concurrentes de ALT o AST superiores a tres veces el límite superior de la normalidad y de bilirrubina total de más de dos veces el límite superior de la normalidad, con fosfatasa alcalina normal, en ausencia de colestasis, en 6 pacientes (4 pacientes en el Ensayo A2301 [MONALEESA-2], cuyos niveles recuperaron la normalidad en 154 días y 2 pacientes en el Ensayo F2301 [MONALEESA-3] cuyos niveles recuperaron la normalidad en 121 y 532 días, respectivamente, después de interrumpir el tratamiento con Kisqali). No se notificó ninguno de estos casos en el Ensayo E2301 (MONALEESA-7). Se notificaron interrupciones y/o ajustes de la dosis debidos a acontecimientos de toxicidad hepatobiliar en un 10,4% de los pacientes tratados con Kisqali más cualquier combinación, principalmente debidos al aumento de ALT (6,9%) y/o aumento de AST (6,1%). Se observaron interrupciones del tratamiento con Kisqali más cualquier combinación debidas a pruebas de la función hepática anormales o hepatotoxicidad en un 2,3% y 0,4% de los pacientes, respectivamente (ver Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los ensayos clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) 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 85 días para los grupos de Kisqali más cualquier combinación. La mediana de tiempo hasta la resolución (hasta la normalización o a grado ≤ 2) fue de 22 días en los grupos de Kisqali más cualquier combinación. **Prolongación de QT.** En el ensayo E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio de QTcF observado respecto al valor inicial fue aproximadamente 10 mseg superior en el subgrupo de tamoxifeno más placebo comparado con el subgrupo de NSAI más placebo, sugiriendo que tamoxifeno solo tenía un efecto de prolongación de QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF observados en el grupo de Kisqali más tamoxifeno. En el brazo de placebo apareció un aumento del intervalo QTcF de >60 mseg respecto al valor inicial en 6/90 pacientes (6,7%) que recibían tamoxifeno y en ningún paciente que recibía un NSAI. Se observó un aumento del intervalo QTcF de >60 mseg respecto al valor inicial en 14/87 pacientes (16,1%) que recibía Kisqali más tamoxifeno y en 18/245 pacientes (7,3%) que recibía Kisqali más un NSAI. No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno. En los ensayos clínicos de fase III el 8,4% de los pacientes en los grupos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y el 3,2% en los grupos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant presentaron al menos un acontecimiento de prolongación del intervalo QT (incluyendo QT prolongado del ECG y síncope). La revisión de los datos de QTcF mostró que 14 pacientes (1,3%) presentó un valor de QTcF posbasal de >500 mseg y 59 pacientes (5,6%) presentaron un aumento de >60 mseg respecto al valor inicial en los intervalos QTcF. No se notificó ningún caso de torsade de pointes. Se notificaron interrupciones/ajustes de dosis en un 2,3% de los pacientes tratados con Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant debido al QT prolongado del electrocardiograma y síncope. El análisis de los datos de ECG mostró 52 pacientes (4,9%) y 11 pacientes (1,4%) con al menos un QTcF posbasal >480 mseg en los grupos de Kisqali más inhibidor de aromatasa o fulvestrant y los grupos de placebo más inhibidor de aromatasa o fulvestrant, respectivamente. Entre los pacientes que presentaron una prolongación del QTcF >480 mseg, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 15 días independientemente de la combinación y estos cambios fueron reversibles con la interrupción y/o la reducción de la dosis (ver Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes con insuficiencia renal.** En los tres ensayos pivotaes se trataron con ribociclib 341 pacientes con insuficiencia renal leve y 97 pacientes con insuficiencia renal moderada. No se incluyó ningún paciente con insuficiencia renal grave. Se observó una correlación entre el grado de insuficiencia renal al inicio del tratamiento y los valores de creatinina en sangre durante el tratamiento. En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observaron ligeros aumentos en las tasas de prolongación del intervalo QT y trombocitopenia. Para consultar las recomendaciones de ajuste de dosis y monitorización de estas toxicidades ver Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** Solo existe experiencia limitada con casos notificados de sobredosis con Kisqali. En caso de sobredosis pueden aparecer síntomas como náuseas y vómitos. Además, puede aparecer toxicidad hematológica (p.ej., neutropenia, trombocitopenia) y posible prolongación del QTc. Se deben iniciar medidas de soporte general en todos los casos de sobredosis según sea necesario. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Celulosa microcristalina. Crospovidona tipo A. Hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución. Estearato de magnesio. Sílice coloidal anhidra. **Cubierta pelicular.** Óxido de hierro negro (E172). Óxido de hierro rojo (E172). Lecitina de soja (E322). Lecitina (de soja). Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado). Talco. Dióxido de titanio (E171). Goma xantana. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de PVC/PCTFE (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno) o PA/alu/PVC (poliamida/aluminio/polivinilcloruro) que contienen 14 o 21 comprimidos recubiertos con película. Envases unitarios que contienen 21, 42 o 63 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 63 (3 envases de 21), 126 (3 envases de 42) o 189 (3 envases de 63) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Europharm Limited. Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1221/001-012. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 22 agosto 2017. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Con receta médica. Medicamento de Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de farmacia. PVLn KISQALI 21 comprimidos: 1.481,48€, PVLn KISQALI 63 comprimidos: 4.444,44€.