

KISQALI®

(succinato de ribociclibe)

Novartis Biociências SA
Comprimidos revestidos

200 mg

Bula Profissional da Saúde

KISQALI®

succinato de ribociclibe

APRESENTAÇÕES

Kisqali® 200 mg – embalagens contendo 21, 42 ou 63 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém 254,40 mg de succinato de ribociclibe (equivalente a 200 mg de ribociclibe).

Excipientes:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina; hipromelose; povidona; dióxido de silício; estearato de magnésio.

Composição do revestimento: álcool polivinílico; dióxido de titânio; óxido de ferro preto; óxido de ferro vermelho; talco; lecitina de soja; goma xantana.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Kisqali (succinato de ribociclibe) é indicado para o tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto.

Em mulheres na pré ou perimenopausa, ou homens, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Segurança e eficácia clínica****Estudo CLEE011A2301 (MONALEESA-2)**

Kisqali foi avaliado em um estudo clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, no tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado receptor hormonal (RH) positivo e HER2 negativo, que não haviam recebido tratamento anterior para a doença avançada, em combinação com letrozol versus letrozol isoladamente.

No total, 668 pacientes foram randomizados a uma razão de 1:1 para receber Kisqali 600 mg e letrozol (n = 334) ou placebo e letrozol (n = 334), estratificados de acordo com a presença de metástases hepáticas e/ou pulmonares (Sim [n = 292 (44%)] vs. Não [n = 376 (56%)]). As características demográficas e basais foram equilibradas e comparáveis entre os braços do estudo. Kisqali foi administrado oralmente a uma dose de 600 mg por dia por 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento, em combinação com letrozol 2,5 mg uma vez por dia por 28 dias. As pacientes não foram autorizadas a mudar de placebo para Kisqali durante o estudo ou após progressão da doença.

As pacientes recrutadas nesse estudo tinham, em mediana, 62 anos de idade (de 23 a 91). 44,2% das pacientes tinham mais de 65 anos, incluindo 69 pacientes com mais de 75 anos de idade. As pacientes incluídas eram caucasianas (82,2%), asiáticas (7,6%), e negras (2,5%). Todas as pacientes apresentaram um índice de desempenho na ECOG de 0 ou 1. No braço de Kisqali, 43,7% das pacientes haviam recebido quimioterapia em condição neoadjuvante ou adjuvante e 52,4% haviam recebido tratamento anti-hormonal em condição neoadjuvante ou adjuvante antes de entrar no estudo. 34,1% das pacientes eram pacientes “*de novo*”, 20,7% das pacientes tinham apenas doença óssea e 59,0% das pacientes tinham doença visceral. Pacientes tratadas previamente com terapia (neo) adjuvante com anastrozol ou letrozol deveriam ter completado este tratamento pelo menos 12 meses antes de serem randomizadas para o estudo.

Análise primária

O desfecho primário do estudo foi alcançado na análise interina planejada, realizada após observação de 80% dos

eventos previstos de sobrevida livre de progressão (SLP) por meio do Critério de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1), com base na avaliação da população total pelo investigador (todos os pacientes randomizados), e confirmado por uma avaliação radiológica central, independente e mascarada.

Os resultados de eficácia demonstraram um aumento estatisticamente significativo na sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes que receberam Kisqali mais letrozol em comparação com pacientes que receberam placebo mais letrozol no conjunto de análise completo (razão de risco (RR) de 0,556 IC de 95%: 0,429, 0,720, valor P de teste log-rank estratificado unilateral 0,00000329), com efeito de tratamento clinicamente significante.

Os dados de estado de saúde global / qualidade de vida não apresentaram diferenças relevantes entre o braço de Kisqali mais letrozol e o braço de placebo mais letrozol.

Uma atualização dos dados de eficácia (corte de 02 de janeiro de 2017) é fornecida nas Tabelas 1 e 2.

A SLP mediana foi de 25,3 meses (IC de 95%: 23,0, 30,3) para pacientes que receberam ribociclibe mais letrozol e 16,0 meses (IC de 95%: 13,4, 18,2) para pacientes tratadas com placebo mais letrozol. 54,7% das pacientes que receberam Kisqali mais letrozol estavam livres de progressão aos 24 meses em comparação com 35,9% no braço de placebo mais letrozol.

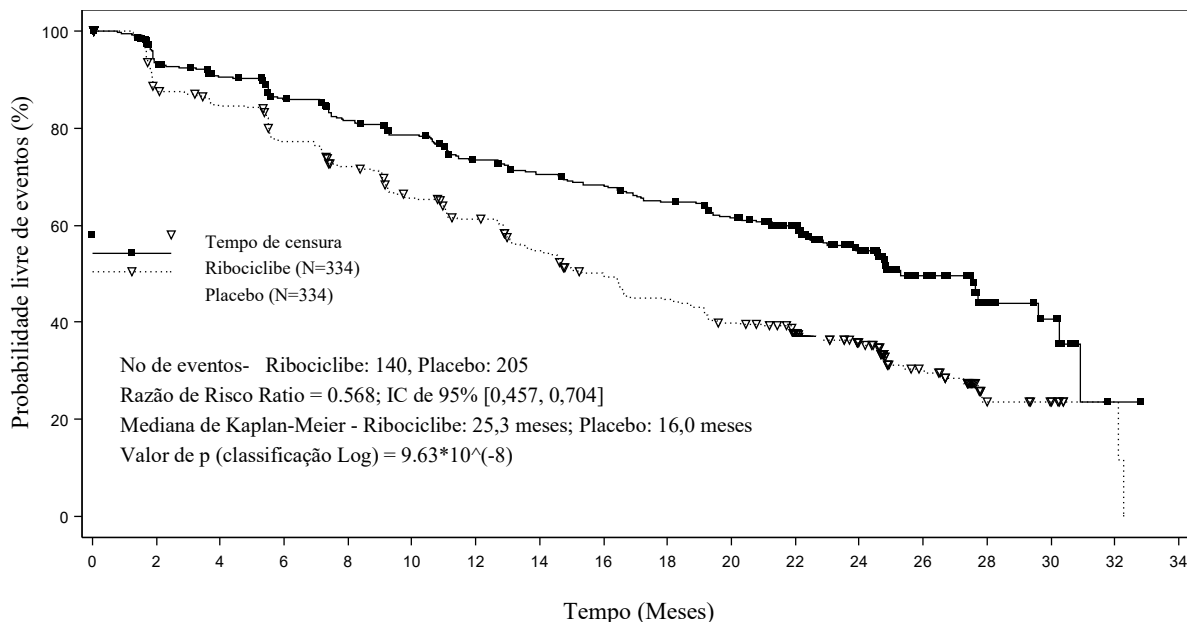
Tabela 1 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (SLP) com base na avaliação do investigador (corte de 02-Jan-17)

	Análise atualizada (corte de 02-Jan-17)	
	Kisqali mais letrozol N = 334	Placebo mais letrozol N = 334
Sobrevida livre de progressão		
SLP Mediana [meses] (IC de 95%)	25,3 (23,0 - 30,3)	16,0 (13,4 - 18,2)
Razão de risco (IC de 95%)	0,568 (0,457 - 0,704)	
valor P ^a	9,63 × 10 ⁻⁸	

IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes;

^aO valor P é obtido a partir do teste log-rank estratificado unilateral.

Figura 1 MONALEESA-2 – Curva de Kaplan-Meier da SLP baseada na avaliação do investigador - corte de 02-Jan-17)



	Número de pacientes ainda em risco																	
Time	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

Uma série de análises de SLP de subgrupos pré-especificados foi realizada com base em fatores prognósticos e características basais para investigar a consistência interna do efeito do tratamento. Foi observada uma redução do risco de progressão da doença ou morte em favor do braço de Kisqali mais letrozol em todos os subgrupos individuais de pacientes em idade, etnia, quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante prévia ou terapias hormonais, envolvimento hepático e/ou pulmonar e doença metastática exclusivamente óssea. Isto foi evidente em pacientes com metástase hepática e/ou pulmonar (RR de 0,561 [IC de 95%: 0,424, 0,743], com mediana de sobrevida livre de progressão [mSLP] de 24,8 meses para Kisqali mais letrozol *versus* 13,4 meses para letrozol em monoterapia) ou sem metástases hepáticas/pulmonares (RR de 0,597 [IC de 95%: 0,426, 0,837], com mSLP de 27,6 meses *versus* 18,2 meses).

Os resultados atualizados para a resposta global e as taxas de benefício clínico são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (TRG, TBC) com base na avaliação do investigador (corte de 02-Jan-17)

Análise	Kisqali + letrozol (%, IC de 95%)	Placebo + letrozol (%, IC de 95%)	valor P ^c
Conjunto de análise completa	N = 334	N = 334	
Taxa de resposta global^a	42,5 (37,2, 47,8)	28,7 (23,9, 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Taxa de benefícios clínicos^b	79,9 (75,6, 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
Pacientes com doença mensurável	N = 257	N = 245	
Taxa de resposta global^a	54,5 (48,4, 60,6)	38,8 (32,7, 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Taxa de benefícios clínicos^b	80,2 (75,3, 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018

^a TRG: Taxa de resposta global = proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial
^b TBC: Taxa de benefício clínico = proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta incompleta / doença não progressiva ≥24 semanas)
^c Valores P são obtidos a partir do teste qui-quadrado unilateral de Cochran-Mantel-Haenszel

Análise final de SG

No momento da análise final de sobrevida global (SG) (corte de 10-Jun-2021), o estudo atingiu seu principal desfecho secundário, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na SG com uma redução relativa de 23,5% no risco de morte (RR: 0,765, IC de 95%: 0,628, 0,932; valor de P=0,004).

O benefício da SG aumentou ao longo do tempo, com uma taxa de sobrevida de 6 anos de 44,2% (38,5, 49,8) para Kisqali *versus* 32,0% (26,8, 37,3) para placebo. A SG mediana foi de 63,9 meses (IC de 95%: 52,4, 71,0) para o braço de Kisqali e 51,4 meses (IC de 95%: 47,2, 59,7) para o braço placebo, com uma melhoria de 12,5 meses na SG mediana para o braço de Kisqali.

Os resultados exploratórios de SG de análises de subgrupo demonstraram que o benefício de SG foi geralmente consistente em todos os subgrupos de pacientes de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante prévia ou terapias hormonais, envolvimento hepático e/ou pulmonar e doença metastática apenas óssea. Isso ficou evidente para pacientes com doença hepática e/ou pulmonar (RR: 0,806 [IC de 95%: 0,621, 1,045]; um benefício semelhante foi observado para aqueles pacientes sem doença hepática e/ou pulmonar (RR: 0,711 [IC de 95%: 0,526, 0,962]).

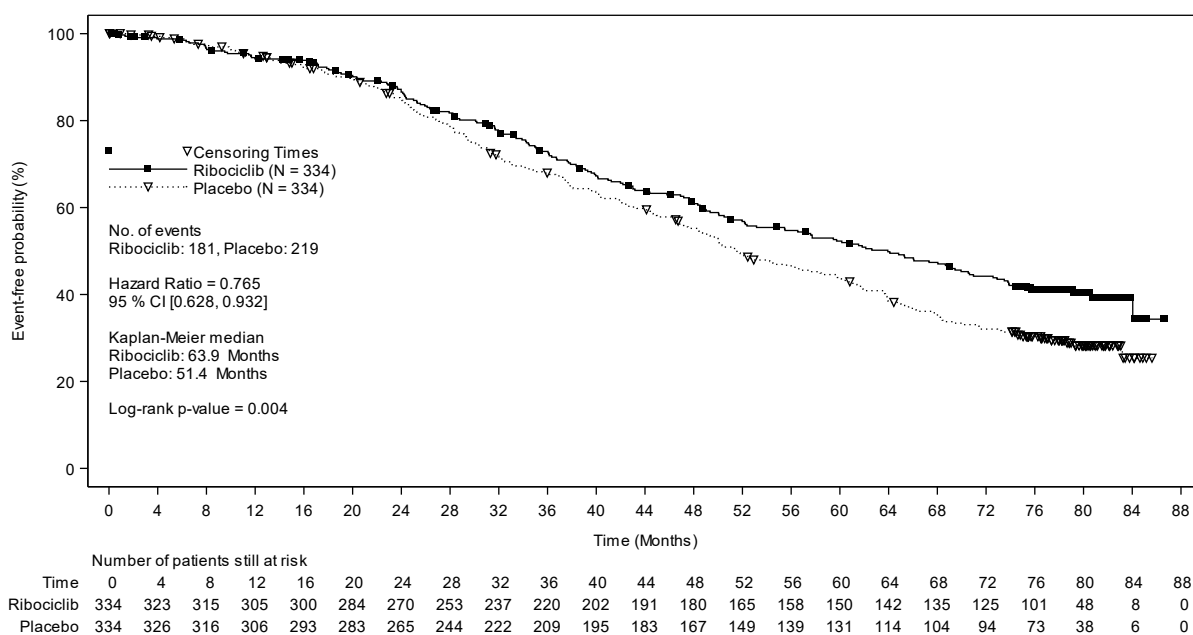
Os resultados de SG desta análise final estão resumidos na Tabela 3 e a curva de Kaplan-Meier é fornecida na Figura 2.

Tabela 3 Resultados de eficácia (SG) de MONALEESA-2 (A2301) (corte de 10-Jun-21)

Sobrevida global, população geral do estudo	Kisqali 600 mg + letrozol N=334	Placebo + letrozol N=334
Número de eventos – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
SG Mediana [meses] (IC de 95%)	63,9 (52,4, 71,0)	51,4 (47,2, 59,7)
Razão de risco ^a (IC de 95%)	0,765 (0,628, 0,932)	

Valor de P ^b	0,004	
Taxa livre de eventos SG, (%) (IC de 95%)		
24 meses	86,6 (82,3, 89,9)	85,0 (80,5, 88,4)
60 meses	52,3 (46,5, 57,7)	43,9 (38,3, 49,4)
72 meses	44,2 (38,5, 49,8)	32,0 (26,8, 37,3)
IC = Intervalo de confiança; ^a A razão de risco é obtida a partir do modelo estratificado de Cox PH; ^b O valor de P é obtido a partir do teste de classificação logarítmica unilateral. Estratificação realizada por status de metástases pulmonares e/ou hepáticas conforme IRT.		

Figura 2 MONALEESA-2 (A2301) - Curva de Kaplan-Meier para SG (corte de dados em 10-Jun-2021)



O teste de log-rank e o modelo Cox PH são estratificados por metástase hepática e/ou pulmonar de acordo com IRT. O valor de P unilateral é obtido a partir do teste de classificação logarítmica estratificada.

Além disso, o tempo médio para a primeira quimioterapia subsequente foi prolongado em 11,7 meses no braço de Kisqali em comparação com o braço placebo (50,6 meses, IC de 95%: 38,9, 60,0 meses vs 38,9 meses, IC de 95%: 31,4, 45,4). A probabilidade de uso de quimioterapia foi reduzida em 25,8% no braço de Kisqali em comparação com o braço placebo (RR: 0,742; IC de 95%: 0,606, 0,909).

Estudo CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali foi avaliado em um estudo clínico fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico no tratamento de mulheres na pré e perimenopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, em combinação com um IANE ou tamoxifeno mais goserrelina versus placebo em combinação com um IANE ou tamoxifeno mais goserrelina.

Um total de 672 pacientes foram randomizados em uma taxa de 1:1 para receber Kisqali 600 mg associado a IANE/tamoxifeno mais goserrelina (n=335) ou placebo associado a IANE/tamoxifeno mais goserrelina (n=337), estratificado de acordo com: a presença de metástase de fígado e/ou pulmão (Sim [n=344 (51,2%)] versus Não [n=328 (48,8%)]), antes de quimioterapia para doença avançada (Sim [n=120 (17,9%)] versus Não [n=552 (82,1%)]), e parceiro de combinação endócrina (IANE e goserrelina [n=493 (73,4%)] versus tamoxifeno e goserrelina [n=179 (26,6%)]). As características demográficas e basais foram balanceadas e comparadas entre os braços do estudo. Kisqali foi administrado oralmente em uma dose de 600 mg diariamente por 21 dias consecutivos seguidos por 7 dias sem tratamento em combinação com IANE (letrozol 2,5 mg ou anastrozol 1 mg) ou tamoxifeno (20 mg) oralmente uma vez ao dia por 28 dias, e goserrelina (3,6 mg) subcutaneamente a cada 28 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A troca de pacientes do placebo para Kisqali não foi permitida durante o estudo ou após progressão da doença. A troca da combinação endócrina também não foi permitida.

Pacientes incluídos nesse estudo tinham idade mediana de 44 anos (intervalo de 25 a 58) e 27,7% de pacientes eram mais jovens do que 40 anos de idade. A maioria dos pacientes incluídos eram caucasianos (57,7%), asiáticos (29,5%) ou negros (2,8%) e quase todos os pacientes (99,0%) tinham um *status* de desempenho ECOG basal de 0 ou 1. Dos 672 pacientes, 32,6% dos pacientes receberam quimioterapia no contexto adjuvante e 18,0% no contexto neoadjuvante; 39,6% receberam terapia endócrina no contexto adjuvante e 0,7% no contexto neoadjuvante. No estudo E2301, 40,2% dos pacientes tinham doença metastática *de novo*, 23,7% tinham doença óssea somente e 56,7% tinham doença visceral.

O estudo atingiu o desfecho primário na análise primária conduzida após 318 eventos de sobrevida livre de progressão (SLP) baseados na avaliação do investigador usando critérios RECIST v 1.1 no grupo de análise completa (todos os pacientes randomizados). Os resultados de eficácia primária foram suportados pelos resultados de SLP com base na avaliação radiológica central independente cega. O tempo mediano de acompanhamento no momento da análise de SLP primária foi 19,2 meses.

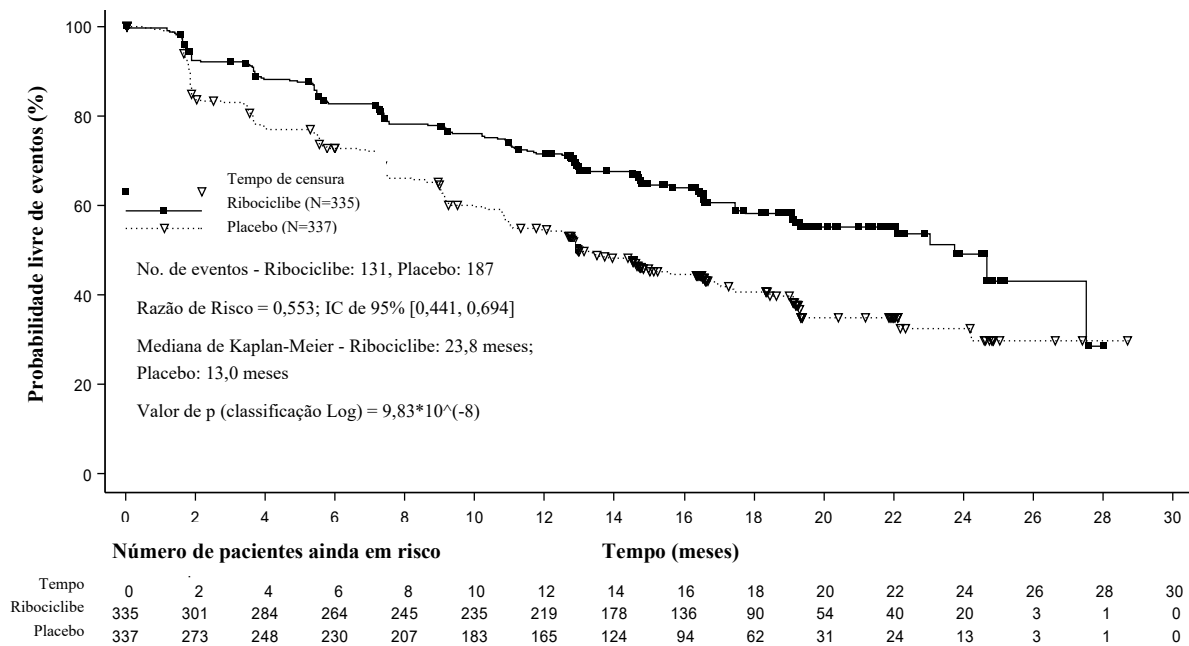
Na população total do estudo, os resultados de eficácia demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na SLP em pacientes recebendo Kisqali mais IANE / tamoxifeno mais goserrelina comparado a pacientes recebendo placebo mais IANE / tamoxifeno mais goserrelina (razão de risco de 0,553, IC de 95%: 0,441, 0,694, teste de classificação de log estratificado unilateral, valor de $p = 9,83 \times 10^{-8}$) com efeito de tratamento clinicamente significativo. A SLP mediana foi 23,8 meses (IC de 95%: 19,2, NE) para pacientes tratados com Kisqali mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina e 13,0 meses (IC de 95%: 11,0, 16,4) para pacientes recebendo placebo mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina.

A distribuição de SLP está resumida na curva de Kaplan Meier para SLP na Figura 3.

A taxa de resposta global (TRG) pela avaliação do investigador baseada no RECIST v 1.1 foi maior no braço de Kisqali (40,9%; IC de 95%: 35,6, - 46,2) comparado ao braço do placebo (29,7%; IC de 95%: 24,8 - 34,6, $p=0,00098$) (vide Figura 4). A taxa de benefício clínico observada (TBC) foi maior no braço de Kisqali (79,1%; IC de 95%: 74,8:83,5) comparado ao braço do placebo (69,7%; IC de 95%: 64,8:74,6, $p=0,002$).

A principal medida de qualidade de vida (QoL) pré-especificada foi tempo para deterioração (TTD) no estado de saúde global. Deterioração definitiva de 10% foi definida como uma piora no escore (escore da escala de saúde global EORTC QLQ C30) por pelo menos 10% comparada ao basal, sem melhora posterior acima deste limite observado durante o período de tratamento, ou morte devido a qualquer causa. A adição de Kisqali a IANE/tamoxifeno resultou em TTD tardio no escore da escala de saúde global EORTC QLQ C30 comparado com placebo mais tamoxifeno ou IANE (mediana não estimável versus 21,2 meses; RR de 0,699 [IC de 95%: 0,533,916]; $p=0,004$).

Figura 3 MONALEESA-7 – Curva de Kaplan-Meier da SLP na população total com base na avaliação do investigador (corte de 20-Ago-17)

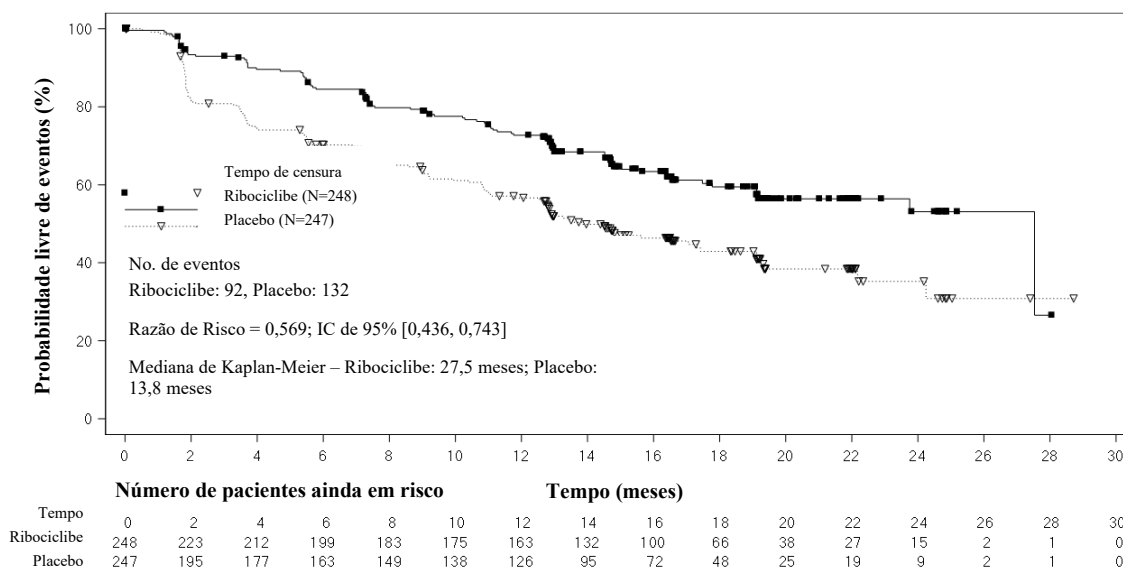


Na análise de subgrupo pré-especificada de 495 pacientes que receberam Kisqali ou placebo em combinação com IANE mais goserrelina, a SLP mediana foi 27,5 meses (IC de 95%: 19,1, NE) no subgrupo de Kisqali mais IANE e 13,8 meses (IC de 95%: 12,6, 17,4) no subgrupo de placebo mais IANE [RR: 0,569; IC de 95%: 0,436, 0,743]. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4 e as curvas de Kaplan Meier para SLP são fornecidas na Figura 4.

Tabela 4 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia primários (SLP) com base na avaliação do investigador em pacientes que receberam IANE (corte de 20-Ago-17)

	Kisqali mais IANE mais goserrelina N=248	Placebo mais IANE mais goserrelina N=247
Sobrevida livre de progressão^a		
SLP mediana [meses] (IC de 95%)	27,5 (19,1, NE)	13,8 (12,6 – 17,4)
Razão de risco (IC de 95%)	0,569 (0,436, 0,743)	
IC= intervalo de confiança; N= número de pacientes; NE = Não estimável.		
^a – SLP baseada na avaliação radiológica do investigador		

Figura 4 MONALEESA-7 – Curva de Kaplan-Meier de SLP baseada na avaliação do investigador em pacientes que receberam IANE (corte de 20-Ago-17)



Os resultados de eficácia para a taxa de resposta global (TRG) e taxa de benefício clínico (TBC) na avaliação do investigador baseada no RECIST v1.1 estão fornecidos na Tabela 5.

Tabela 5 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (TRG, TBC) baseada na avaliação do investigador em pacientes que receberam IANE (corte de 20-Ago-17)

Análise	Kisqali mais IANE mais goserrelina (% , IC de 95%)	Placebo mais IANE mais goserrelina (% , IC de 95%)
Grupo de análise completa	N=248	N=247
Taxa de resposta global (TRG)^a	39,1 (33,0, 45,2)	29,1 (23,5, 34,8)
Taxa de benefício clínico (TBC)^b	80,2 (75,3, 85,2)	67,2 (61,4, 73,1)
Pacientes com doença mensurável	N=192	N=199
Taxa de resposta global^a	50,5 (43,4, 57,6)	36,2 (29,5, 42,9)
Taxa de benefício clínico^b	81,8 (76,3, 87,2)	63,8 (57,1, 70,5)

^aTRG: proporção de pacientes com resposta completa mais resposta + resposta parcial
^bTBC: proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial + (doença estável ou resposta não completa / doença não progressiva ≥ 24 semanas)

Os resultados no subgrupo de Kisqali mais IANE foram consistentes entre os subgrupos de idade, raça, quimioterapia adjuvante/neoadjuvante prévio ou terapias hormonais, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença óssea metastática somente.

No subgrupo de IANE, o tempo mediano para resposta não foi atingido tanto no braço de Kisqali quanto no braço do placebo, e a probabilidade de resposta por 6 meses foi 34,7% (IC de 95%: 29,0, 41,1) no braço de Kisqali e 23,7% (IC de 95%: 18,8, 29,6) no braço placebo, indicando que uma maior proporção de pacientes obteve benefícios anteriores no braço de Kisqali.

No subgrupo de IANE, a duração mediana de resposta não foi atingida (IC de 95%: 18,3 meses, NE) no braço de Kisqali e foi de 17,5 meses (IC de 95% 12,0, NE) no braço do placebo. Entre os pacientes com resposta completa confirmada ou resposta parcial, a probabilidade de progressão subsequente foi 23,5% (IC de 95%: 15,6, 34,5) no braço de Kisqali e 36,4% (IC de 95%: 25,6, 49,8) no braço placebo aos 12 meses.

Análise final de sobrevida global (SG)

No momento da segunda análise da SG (corte de 30-Nov-2018), o estudo atingiu seu objetivo secundário principal, demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa na SG.

O benefício de SG demonstrado foi consistente em todos os subgrupos exploratórios e o perfil de segurança de ambos os braços de tratamento permaneceu consistente com os resultados da análise primária.

Uma atualização mais madura dos dados de sobrevida global (corte de 30-Nov-2018) é fornecida na Tabela 6, bem como nas Figuras 5 e 6.

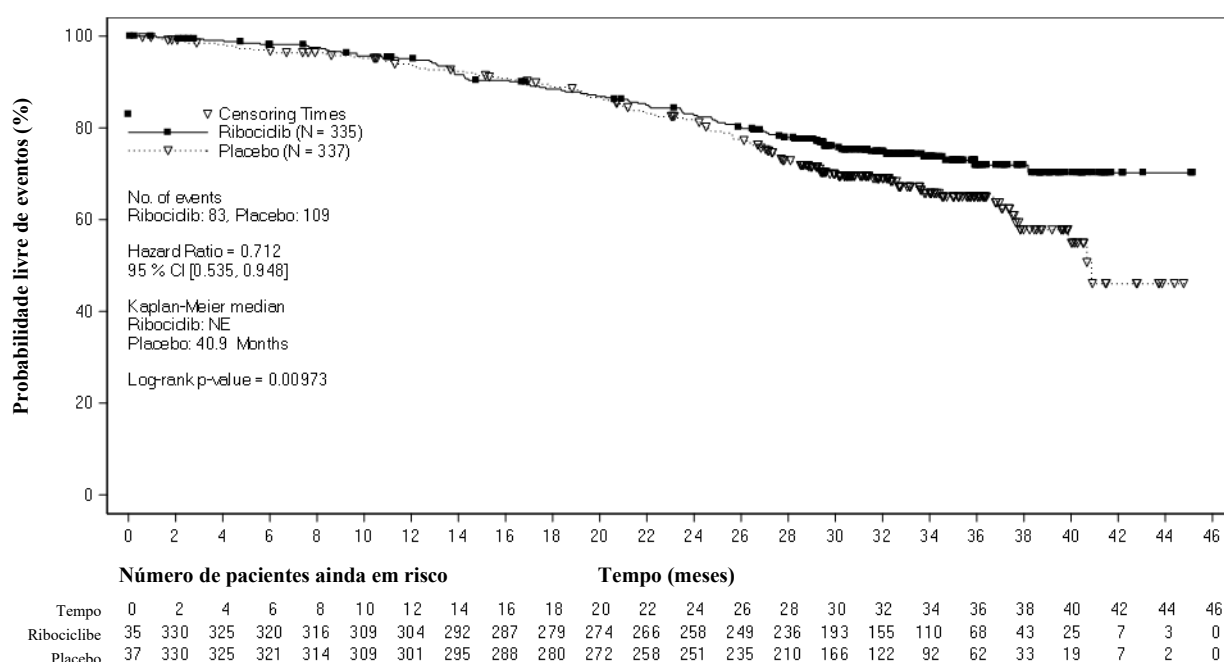
Tabela 6 MONALEESA-7 - Resultados de eficácia (SG) (corte de 30-Nov-18)

Sobrevida global, população global do estudo	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Número de eventos – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Mediana da SG [meses] (95% IC)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8, NE)
Razão de risco (95% IC)	0,712 (0,535, 0,948)	
Valor de p ^a	0,00973	
Sobrevida global, Subgrupo IANE	Ribociclib 600 mg N=248	Placebo N=247
Número de eventos – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Mediana da SG [meses] (95% IC)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4, NE)
Razão de risco (95% IC)	0.699 (0.501, 0.976)	

IC = intervalo de confiança, NE = não estimável, N = número de pacientes, IANE = inibidor da aromatase não esteroideal;

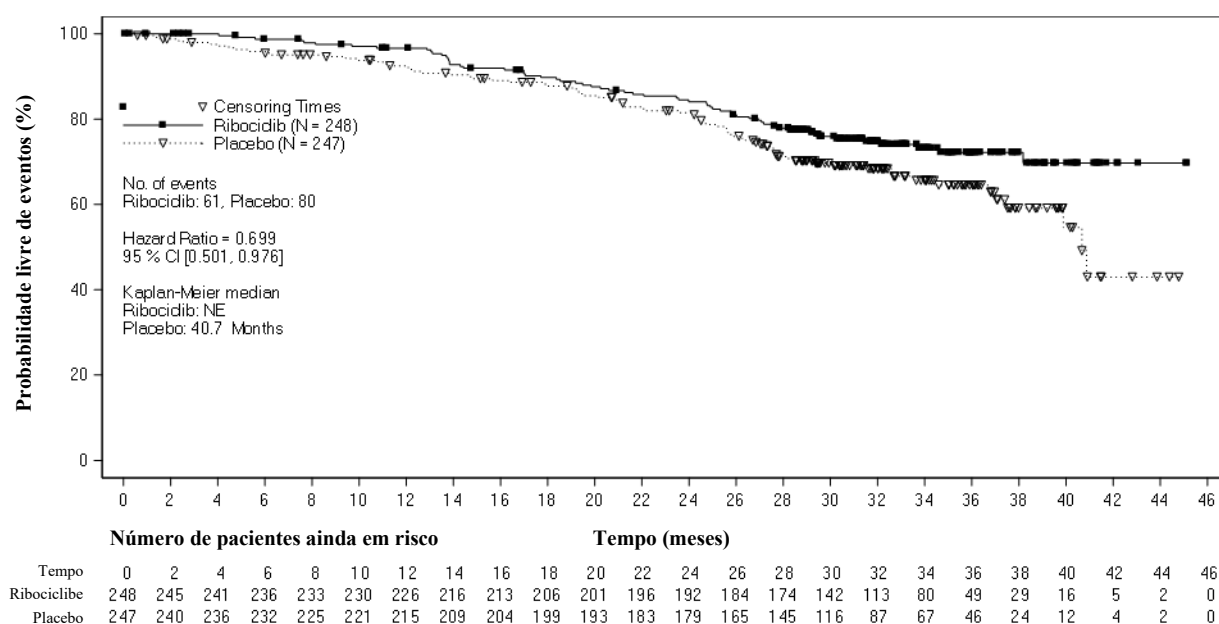
^aValor de p é obtido a partir do teste de log-rank unilateral estratificado por metástases pulmonares e/ou hepáticas, quimioterapia prévia para doença avançada e parceiro endócrino por tecnologia de resposta interativa (IRT)

Figura 5 MONALEESA-7 - Curva de Kaplan Meier de SG (corte de 30-Nov-18)



O teste de log-rank e o modelo de Cox são estratificados por metástase pulmonar e/ou hepática, quimioterapia prévia para doença avançada e parceiro de combinação endócrino por tecnologia de resposta interativa.

Figura 6 MONALEESA-7 - Curva de Kaplan Meier de SG em pacientes que receberam IANE (corte de 30-Nov-18)



A razão de risco é baseada no modelo de Cox não estratificado.

Além disso, o tempo para progressão na terapia de próxima linha ou morte (SLP2) em pacientes no braço Kisqali foi maior em comparação com os pacientes no braço placebo (RR: 0,692 (IC 95%: 0,548, 0,875)) na população global do estudo. O SLP2 mediano foi de 32,3 meses (IC 95%: 27,6, 38,3) no braço do placebo e não foi alcançado (IC 95%: 39,4, NE) no braço Kisqali. Resultados semelhantes foram observados no subgrupo de IANE (RR: 0,660 (IC 95%: 0,503, 0,868); SLP2 mediana: 32,3 meses (IC 95%: 26,9, 38,3) no braço do placebo vs não alcançado (IC 95%: 39,4, NE) no braço ribociclibe).

Estudo CLEE011F2301 (MONALEESA 3)

Kisqali foi avaliado em um estudo clínico fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico no tratamento de homens e mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor de hormônio positivo, HER2-negativo, que receberam nenhuma ou apenas uma linha de tratamento endócrino anterior, em combinação com fulvestranto versus fulvestranto sozinho.

Um total de 726 pacientes foram randomizados em uma taxa de 2:1 para receber tanto Kisqali 600 mg e fulvestranto (n= 484) ou placebo e fulvestranto (n= 242), estratificado de acordo com a presença de metástases de fígado e/ou pulmão (Sim [n= 351 (48,3%)] versus Não [n=375 (51,7%)]) e de acordo com a terapia endócrina prévia (A [n=354 (48,8%)] versus B [n=372 (51,2%)]). Pacientes de primeira linha com câncer de mama avançado (A) incluem câncer de mama avançado sem terapia endócrina prévia e pacientes que tiveram recidiva após 12 meses da conclusão da terapia endócrina (neo) adjuvante.

O subgrupo de pacientes de segunda linha (B) inclui aqueles pacientes cuja doença recidivou durante a terapia adjuvante ou menos de 12 meses após a conclusão da terapia adjuvante endócrina e aqueles que progrediram para a terapia endócrina de primeira linha. As características demográficas e basais da doença foram balanceadas e comparadas entre os braços do estudo. Kisqali 600 mg ou placebo foram administrados oralmente diariamente por 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento em combinação com fulvestranto 500 mg intramuscular uma vez ao dia nos Dias 1 e 15 no Ciclo 1 e no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias subsequente. Não foi permitido que os pacientes fizessem *crossover* do grupo placebo para o de Kisqali durante o estudo ou após progressão da doença.

Pacientes incluídos neste estudo tinham idade mediana de 63 anos (intervalo de 31 a 89). 46,7% dos pacientes tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 13,8% de pacientes com 75 anos ou mais. Os pacientes incluídos eram caucasianos (85,3%), asiáticos (8,7%) ou negros (0,7%) e quase todos os pacientes (99,7%) tinham um *status* de desempenho ECOG basal de 0 ou 1. Os pacientes de primeira e segunda linha foram incluídos nesse estudo (dos quais 19,1% tinham doença metastática *de novo*). Antes de entrar no estudo, 42,7% dos pacientes receberam quimioterapia no contexto adjuvante e 13,1% no contexto neoadjuvante, enquanto 58,5% receberam terapia

endócrina no contexto adjuvante e 1,4% no contexto neoadjuvante. No estudo F2301, 21,2% tinham somente doença óssea e 60,5% tinham doença visceral.

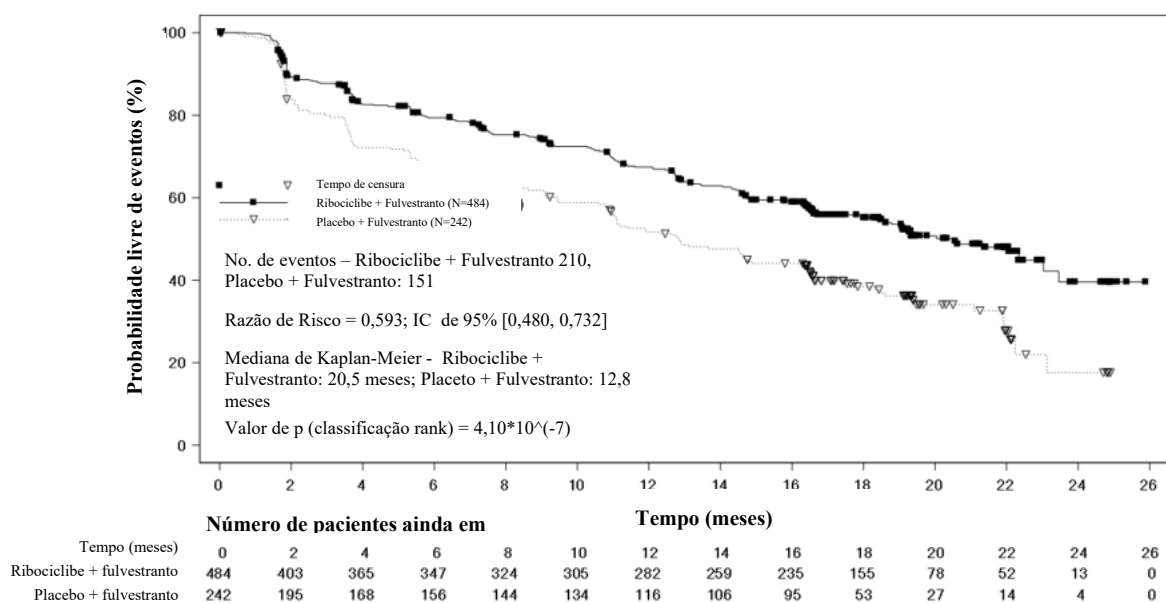
Análise primária

O estudo atingiu o desfecho primário na análise primária conduzida após 361 eventos de sobrevida livre de progressão (SLP) baseados na avaliação do investigador e usando critérios RECIST v 1.1 no grupo de análise completa (todos os pacientes randomizados) e confirmados por uma auditoria central aleatória de 40% do subconjunto de imagens por um comitê de revisão independente cego (BIRC). O tempo mediano de acompanhamento no momento da análise de SLP primária foi 20,4 meses.

As análises de SLP baseadas no BIRC deram suporte aos resultados de eficácia primária, a razão de risco de SLP foi de 0,492 (IC de 95%, 0,345 a 0,703).

Os resultados de eficácia primária demonstraram uma melhora estatisticamente significativa em SLP nos pacientes recebendo Kisqali mais fulvestranto comparado a pacientes recebendo placebo mais fulvestranto em um grupo de análise completa (razão de risco de 0,593, IC de 95%: 0,480, 0,732, teste de classificação de log estratificado unilateral, valor de p 4.1×10^{-7}), com uma redução estimada de 41% no risco relativo de progressão ou morte a favor do braço de Kisqali mais fulvestranto. A SLP mediana foi 20,5 meses (IC de 95%: 18,5, 23,5) para pacientes tratados com Kisqali mais fulvestranto e 12,8 meses (IC de 95%: 10,9, 16,3) para pacientes recebendo placebo mais fulvestranto. 39,6% dos pacientes no braço de Kisqali foram estimados de estar livre de progressão aos 24 meses comparados com 17,6% no braço placebo. A curva de Kaplan Meier para SLP é disponibilizada na Figura 7.

Figura 7 MONALEESA-3 – Curva de Kaplan-Meier de SLP baseada na avaliação do investigador (corte de 03-Nov-17)



A taxa de benefício clínico no braço com Kisqali mais fulvestranto e no braço com placebo mais fulvestranto está resumida na Tabela 7.

Tabela 7 MONALEESA-3 – Resultados de eficácia (TRG, TBC) baseados na avaliação do investigador (corte de 03-Nov-17)

Análise	Kisqali mais fulvestranto (% , IC de 95%)	Placebo mais fulvestranto (% , IC de 95%)	Valor de p ^c
Grupo de análise completa	N=484	N=242	
Taxa de resposta global (TRG)^a	32,4 (28,3 , 36,6)	21,5 (16,3 , 26,7)	0,000912
Taxa de benefício clínico (TBC)^b	70,2 (66,2 , 74,3)	62,8 (56,7 , 68,9)	0,020
Pacientes com doença mensurável	N=379	N=181	
Taxa de resposta global^a	40,9 (35,9 , 45,8)	28,7 (22,1 , 35,3)	0,003
Taxa de benefício clínico^b	69,4 (64,8 , 74,0).	59,7 (52,5 , 66,8)	0,015

^aTRG: proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial
^bTBC: proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial + (doença estável ou resposta não completa/doença não progressiva ≥ 24 semanas)

O estado de saúde global / qualidade de vida foram semelhantes entre o braço com Kisqali mais fulvestranto e o braço com placebo mais fulvestranto. A principal medida de qualidade de vida (QoL) pré-especificada foi tempo para deterioração (TTD) no estudo global de saúde. Deterioração definitiva de 10% foi definida como uma piora no escore (escore da escala de saúde global EORTC QLQ C30) por pelo menos 10% comparada ao início, sem melhora posterior acima deste limite observado durante o período de tratamento, ou morte devido a qualquer causa. A adição de Kisqali a fulvestranto resultou em TTD tardio no escore da escala de saúde global EORTC QLQ C30 comparado com placebo mais fulvestranto (mediana não estimável versus 19,4 meses; RR de 0,795 [IC de 95%: 0,602, 1,050]; valor de p 0,051).

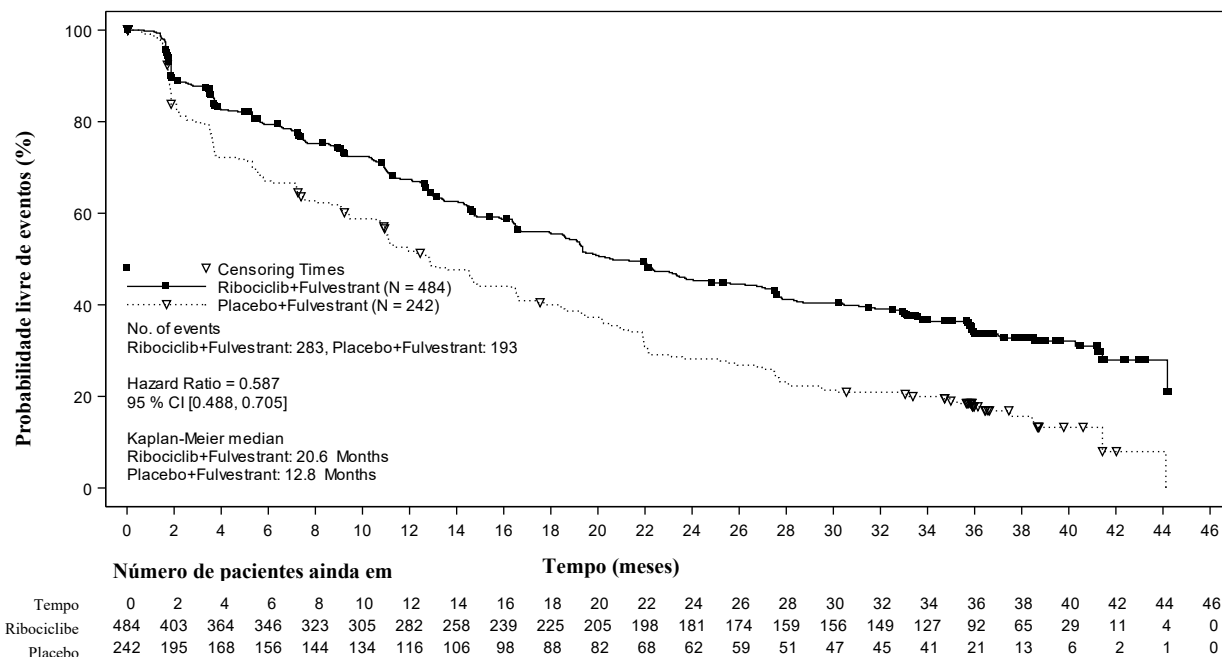
Análise final de SG

Uma vez que a SLP mediana para pacientes de primeira linha não foi alcançada no momento da análise primária, uma atualização descritiva dos resultados de eficácia primária (SLP) foi realizada no momento da segunda análise interina de SG, e os resultados de SLP atualizados são resumidos na Tabela 8 e a curva de Kaplan-Meier é fornecida na Figura 8.

Tabela 8 MONALEESA-3 – Resultados de eficácia primários (SLP) baseada na avaliação do investigador (corte de 03-Jun-19)

	Kisqali mais fulvestranto N=484	Placebo mais fulvestranto N=242
Sobrevida livre de progressão		
SLP mediana [meses] (IC de 95%)	20,6 (18,6 – 24,0)	12,8 (10,9 – 16,3)
Razão de risco (IC de 95%)	0,587 (0,488 to 0,705)	

Figura 8 MONALEESA-3 - Curva de Kaplan-Meier de SLP com base na avaliação do investigador (corte de 03-Jun-19)



Os resultados foram consistentes em subgrupos de idade pré-especificados, quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante prévio ou terapias hormonais, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática apenas óssea. A análise de subgrupo com base na terapia endócrina prévia é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9 MONALEESA-3 - Resultados de eficácia (SLP) para o subgrupo de terapia endócrina prévia (corte 03-Jun-19)

Configuração de primeira linha	Subgrupo de análise de SLP atualizado para terapia endócrina prévia (corte de 03-Jun-19)	
	Ribociclibe 600 mg N=237	Placebo N=128
Número de eventos – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SLP mediana [meses] (95% IC)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Razão de risco (95% IC)	0,546 (0,415, 0,718)	
Configuração de segunda linha ou com uma recidiva precoce	Ribociclibe 600 mg N=237	Placebo N=109
Número de eventos – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SLP mediana [meses] (95% IC)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Razão de risco (95% IC)	0,571 (0,443, 0,737)	

IC = intervalo de confiança

Configuração de primeira linha = câncer de mama avançado recém-diagnosticado (de novo) ou recidiva após 12 meses da conclusão da terapia endócrina (neo) adjuvante sem tratamento para doença avançada ou metastática.

Configuração de segunda linha ou com recidiva precoce = recidiva ou dentro de 12 meses da conclusão da terapia endócrina (neo) adjuvante sem tratamento para doença avançada ou metastática (recidiva precoce), recidiva após 12 meses da conclusão da terapia (neo) adjuvante com progressão subsequente após uma linha de terapia endócrina para doença avançada ou metastática, ou câncer de mama avançado ou metastático no diagnóstico que progrediu após uma linha de terapia endócrina para doença avançada sem tratamento adjuvante prévio (neo) para doença inicial.

Na segunda análise interina de SG pré-especificada, o estudo cruzou o limite de parada pré-especificado de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming), demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa em SG.

Os resultados de SG desta análise interina com um corte de 03-Jun-19 são fornecidos na Tabela 10 e na Figura 9.

Tabela 10 MONALEESA-3 - Resultados de eficácia (SG) (corte de 03-Jun-19)

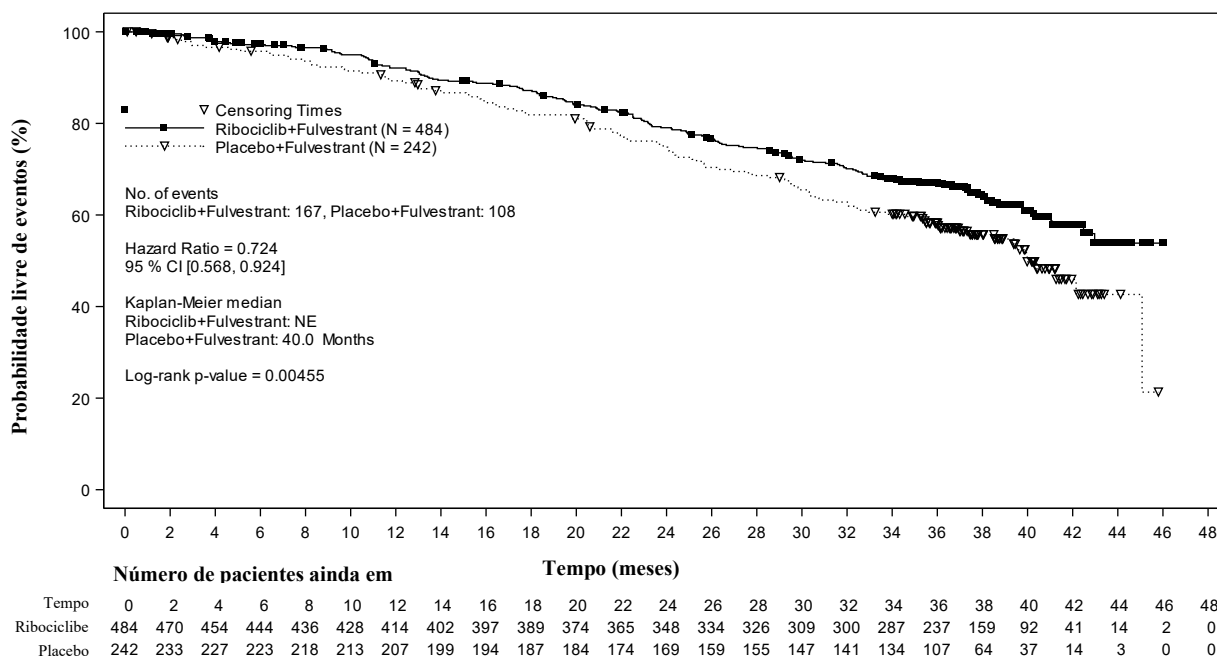
	Kisqali 600 mg	Placebo
População do estudo global	N=484	N=242
Número de eventos - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
SG mediana [meses] (95% IC)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
RR (95% IC)	0,724 (0,568, 0,924)	
Valor de p	0,00455	

- [1] O valor de P unilateral é obtido a partir do teste log-rank estratificado por metástase pulmonar e/ou hepática, terapia endócrina prévia por tecnologia de resposta interativa. O valor de P é unilateral e é comparado com um limite de 0,01129 conforme determinado pela função de gasto-alfa de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) para um nível de significância global de 0,025.

- [2] A Razão de risco é obtida a partir do modelo Cox PH estratificado por metástase pulmonar e/ou hepática, terapia endócrina prévia por tecnologia de resposta interativa.

NE = não estimável

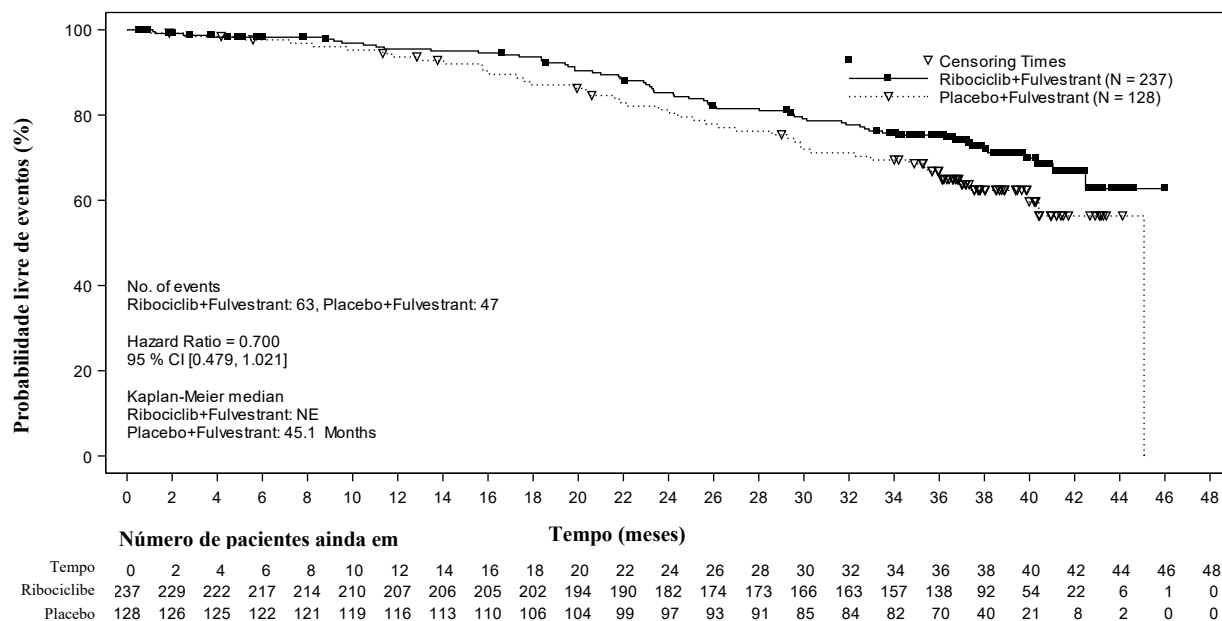
Figura 9 MONALEESA-3 - Curva de Kaplan Meier de SG (corte de 03-Jun-19)



O teste de log-rank e o modelo de Cox são estratificados por metástase pulmonar e/ou hepática, quimioterapia prévia para doença avançada e parceiro de combinação endócrino por tecnologia de resposta interativa.

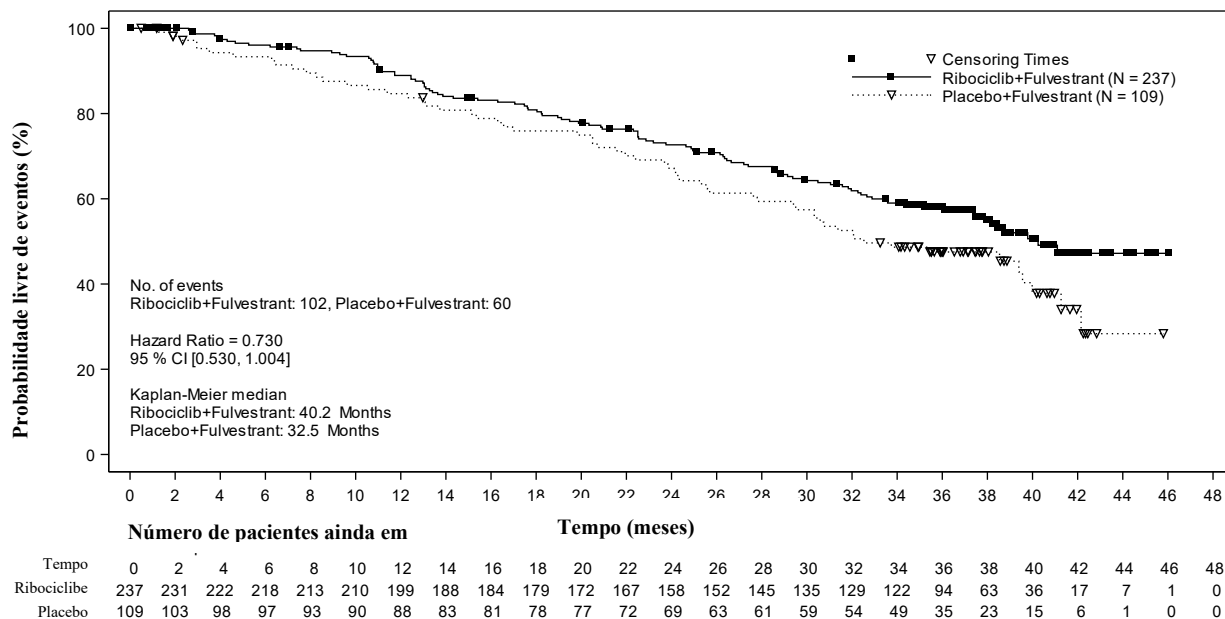
Os resultados de SG para análises de subgrupos são apresentados nas Figuras 10 e 11.

Figura 10 MONALEESA-3 - Curva de Kaplan Meier de SG de pacientes virgens de tratamento no cenário de doença metastática/avançada (corte de 03-Jun-19)



A razão de risco é baseada no modelo de Cox não estratificado.

Figura 11 MONALEESA-3 - Curva de Kaplan Meier de SG em pacientes que receberam até 1 linha de tratamento no cenário de doença metastática/avançada (corte de 03-Jun-19)



A razão de risco é baseada no modelo de Cox não estratificado.

Além disso, o tempo para progressão na terapia de próxima linha ou morte (SLP2) em pacientes no braço Kisqali foi maior em comparação com os pacientes no braço placebo (RR: 0,670 (IC 95%: 0,542, 0,830)) na população global do estudo. A mediana de SLP2 foi de 39,8 meses (IC 95%: 32,5, NE) para o braço Kisqali e 29,4 meses (IC 95%: 24,1, 33,1) no braço placebo.

Estudo CLEE011A2404 (COMPLEMENT-1)

Kisqali foi avaliado em um estudo clínico fase IIIb, aberto, de braço único e multicêntrico comparando ribociclibe em combinação com letrozol em mulheres pré/pós-menopausa e homens com câncer de mama avançado RH-

positivo, HER2-negativo, que não receberam terapia hormonal prévia para doença avançada. Mulheres na pré-menopausa e homens também receberam goserelina ou leuprolida.

O estudo envolveu 3.246 pacientes, incluindo 39 pacientes do sexo masculino que receberam Kisqali 600 mg por via oral uma vez ao dia por 21 dias consecutivos, seguidos por 7 dias sem tratamento; e letrozol 2,5 mg por via oral uma vez ao dia por 28 dias; e goserelina 3,6 mg como implante subcutâneo injetável ou leuprolida 7,5 mg como injeção intramuscular administrada no Dia 1 de cada ciclo de 28 dias. Os pacientes foram tratados até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável.

Os pacientes do sexo masculino incluídos neste estudo tinham uma idade mediana de 62 anos (variação de 33 a 80). Desses pacientes, 38,5% tinham 65 anos ou mais, incluindo 10,3% com 75 anos ou mais. Os pacientes do sexo masculino inscritos eram caucasianos (71,8%), asiáticos (7,7%) e negros (2,6%), com 17,9% desconhecidos. Quase todos os pacientes do sexo masculino (97,4%) tiveram um status de desempenho ECOG de 0 ou 1. A maioria dos pacientes do sexo masculino (97%) teve 4 ou menos sítios metastáticos, que eram principalmente ósseos e viscerais (69,2% cada).

A Tabela 11 resume os resultados de eficácia em pacientes do sexo masculino.

Tabela 11 Resultados de eficácia do COMPLEMENT-1 (A2402) em pacientes do sexo masculino¹ com base na avaliação do investigador (população com intenção de tratar)

	Kisqali + Letrozol + Goserelina ou Leuprolida
Taxa de resposta global^{*2}	N = 32
(IC de 95%)	46,9 (29,1, 65,3)
Duração da Resposta³	N = 15
Mediana (meses, IC de 95%)	NA (21,3, NA)
Pacientes com duração de resposta ≥ 12 meses, n (%)	12 (80,0%)
Taxa de benefício clínico⁴	
(IC de 95%)	71,9 (53,3, 86,3)

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança, NA, não alcançado.

*Com base em respostas confirmadas.

¹ Pacientes com doença mensurável; 7 pacientes não tinham doença mensurável.

² Avaliação do Investigador.

³ Proporção de pacientes com resposta completa ou resposta parcial.

⁴ Proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial + (doença estável ou resposta não completa/doença não progressiva ≥24 semanas)

Referências Bibliográficas

Hortobagyi GN et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1738-1748.

Resultados de eficácia do MONALEESA-2 (corte de 02 de janeiro de 2017) - *Data on file*

Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 1038)

Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915.

Slamon DJ et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor- Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.

Kisqali (ribociclib) CLEE011E2301: A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin

for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer: overall survival analysis and safety update, 30-Nov-2018 data cut-off. Novartis. 20-Jun-2019.

Kisqali (ribociclib). 2.5 Clinical Overview. Overall survival update. Novartis. 19-Jun-2019.

Kisqali (ribociclib). 2.5 Clinical Overview. Overall Survival Update. Novartis. Nov-2019.

Kisqali (ribociclib) LEEE011A. Addendum to CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Ribociclib in Combination with Letrozole in HR-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis Results (10-Jun-2021 cut-off). Novartis. Dec-2021.

Kisqali (ribociclib) 2.5 Clinical Overview. Final Overall Survival Update and Safety Update (10-Jun-2021 cut-off). Novartis. Jan-2022.

Kisqali (ribociclib). 2.5 Clinical Overview in Male Patients with HR-positive HER2-negative advanced breast cancer. Novartis. Dec-2021.

Kisqali (ribociclib) 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Male Patients with HR-positive HER2-negative advanced breast cancer. Novartis. 5-Nov-2021.

Kisqali (ribociclib) CSR COMPLEEMENT-1: An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease. Novartis. 15-Jul-2020.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase. **Código ATC:** L01EF02.

Farmacologia de segurança

Estudos de segurança cardíaca *in vivo* em cães demonstraram prolongamento do intervalo QTc relacionado com a dose e a concentração a uma exposição que seria esperada ser alcançada em pacientes que seguem a dose recomendada de 600 mg. Existe também potencial para induzir incidências de contrações ventriculares prematuras (CVP) em exposições elevadas (aproximadamente 5 vezes a C_{máx} clínica antecipada).

Toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida (esquema de 3 semanas em tratamento / 1 semana sem tratamento) de até 27 semanas de duração em ratos e até 39 semanas de duração em cães revelaram o sistema hepatobiliar (alterações proliferativas, colestase, cálculos da vesícula biliar semelhantes a areia e bile espessada) como o principal órgão-alvo primário da toxicidade do ribociclib. Os órgãos alvo associados à ação farmacológica do ribociclib em estudos de dose repetida incluem medula óssea (hipocelularidade), sistema linfóide (depleção linfóide), mucosa intestinal (atrofia), pele (atrofia), osso (diminuição da formação óssea), rim (degeneração e regeneração concomitante das células epiteliais tubulares) e testículos (atrofia). Além das alterações atróficas observadas nos testículos, que mostraram uma tendência à reversibilidade, todas as outras alterações foram totalmente reversíveis após um período de 4 semanas sem tratamento. A exposição ao ribociclib em animais nos estudos de toxicidade foi geralmente menor ou igual à observada em pacientes que receberam doses múltiplas de 600 mg/dia (com base na ASC).

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O ribociclib é um inibidor seletivo da quinase dependente de ciclina (CDK) 4 e 6, resultando em valores de inibição de 50% (IC₅₀) de 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039 µM (16,9 ng/ml) em ensaios bioquímicos, respectivamente. Estas quinases são ativadas por ligação às D-ciclina e desempenham um papel crucial nas vias de sinalização que conduzem à progressão do ciclo celular e à proliferação celular. O complexo ciclina D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular através da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb).

In vitro, o ribociclib diminuiu a fosforilação de pRb, levando à detenção na fase G1 do ciclo celular, e reduziu a proliferação celular em linhas celulares de câncer de mama. *In vivo*, o tratamento com o fármaco ribociclib isoladamente levou a regressões tumorais que se correlacionaram com a inibição da fosforilação de pRb.

Estudos *in vivo* utilizando combinações do modelo de xenoinxerto de câncer de mama receptor positivo para estrogênio derivado do paciente de ribociclib e antiestrogênios (ou seja, letrozol) resultaram em uma inibição de

crescimento tumoral superior com regressão tumoral sustentada e novo crescimento do tumor depois de interromper a administração em comparação com cada substância isolada. Adicionalmente, atividade antitumoral *in vivo* de ribociclibe em combinação com fulvestranto foi avaliada em camundongos imunodeficientes portadores dos xenoenxertos de câncer de mama humano ZR751 ER e a combinação com fulvestranto resultou em inibição completa de crescimento tumoral.

Quando testado em um painel de linhas celulares de câncer de mama com estado de RE conhecido, o ribociclibe demonstrou ser mais eficaz em linhas celulares de câncer de mama RE+ do que nos RE-.

Eletrofisiologia cardíaca

Foram coletados ECGs em série, triplicados, após uma única dose e em estado estacionário, para avaliar o efeito do ribociclibe no intervalo QTc em pacientes com câncer avançado. Uma análise farmacocinética-farmacodinâmica incluiu um total de 997 pacientes tratados com ribociclibe em doses variando de 50 a 1200 mg. A análise sugeriu que o ribociclibe provoca aumentos dependentes da concentração no intervalo QTc. A variação mediana estimada do intervalo QTcF em relação à linha basal para Kisqali 600 mg em combinação com IANE ou fulvestranto foi de 22,0 ms (IC de 90%: 20,56, 23,44) e 23,7 ms (IC de 90%: 22,31, 25,08), respectivamente. Na C_{máx} mediana geométrica em estado estacionário comparado a 34,7 ms (IC de 90%: 31,64, 37,78) em combinação com tamoxifeno (ver seção 5. Precauções e Advertências).

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do ribociclibe foi investigada em pacientes com câncer avançado após doses diárias de 50 mg a 1200 mg por via oral. Os indivíduos saudáveis receberam doses orais únicas de 400 mg a 600 mg ou doses diárias repetidas (8 dias) de 400 mg.

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta do ribociclibe é desconhecida.

O tempo para atingir a C_{máx} (T_{máx}) após a administração oral de ribociclibe foi entre 1 e 4 horas. O ribociclibe apresentou aumentos ligeiramente excessivos na exposição (C_{máx} e ASC) em todo o intervalo de dose testado (50 a 1.200 mg). Após administração repetida uma vez por dia, o estado estacionário foi geralmente alcançado após 8 dias e o ribociclibe acumulado com uma mediana geométrica de razão de acumulação de 2,51 (intervalo: 0,97 a 6,40).

- Efeitos alimentares

Em comparação com o estado de jejum, a administração oral de uma dose única de 600 mg de ribociclibe em comprimidos revestidos com uma refeição rica em gordura e calorias não teve qualquer efeito sobre a taxa e a extensão da absorção de ribociclibe.

- Distribuição

A ligação do ribociclibe às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de aproximadamente 70% e foi independente da concentração (10 a 10000 ng/ml). O ribociclibe foi igualmente distribuído entre glóbulos vermelhos e plasma com uma relação mediana sangue-plasma *in vivo* de 1,04. O volume aparente de distribuição no estado estacionário (V_{ss}/F) foi de 1.090 L com base na análise farmacocinética da população.

- Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que o ribociclibe sofre metabolismo hepático extensivo principalmente via CYP3A4 em seres humanos. Após a administração oral de uma única dose de 600 mg de [¹⁴C] ribociclibe a seres humanos, as principais vias metabólicas para o ribociclibe envolveram oxidação (desalquilação, C e/ou N-oxigenação, oxidação (-2H)) e suas combinações. Os conjugados de fase II de metabolitos de ribociclibe de fase I envolveram N-acetilação, sulfatação, conjugação de cisteína, glicosilação e glucuronidação. O ribociclibe foi a principal entidade derivada do medicamento circulante no plasma (43,5%). Os principais metabolitos circulantes incluíram o metabolito M13 (CCI284, N-hidroxilação), M4 (LEQ803, N-desmetilação) e M1 (glucuronido secundário). A atividade clínica (farmacológica e de segurança) do ribociclibe deveu-se principalmente ao medicamento original, com uma contribuição insignificante dos metabolitos circulantes.

O ribociclibe foi extensivamente metabolizado com o medicamento inalterado responsável por 17,3% e 12,1% da dose nas fezes e urina, respectivamente. O metabolito LEQ803 foi um metabolito significativo nas excreções e

representou aproximadamente 13,9% e 3,74% da dose administrada nas fezes e urina, respectivamente. Muitos outros metabolitos foram detectados em fezes e urina em pequenas quantidades ($\leq 2,78\%$ da dose administrada).

- Eliminação

A mediana geométrica da meia-vida plasmática efetiva (baseada na taxa de acumulação) foi de 32,0 horas (63% CV) e a mediana geométrica de eliminação oral aparente (CL/F) foi de 25,5 l/hr (66% CV) em estado estacionário a 600 mg em pacientes com câncer avançado. A mediana geométrica da meia-vida plasmática aparente ($T_{1/2}$) do ribociclibe variou de 29,7 a 54,7 horas e a mediana geométrica CL/F do ribociclibe variou de 39,9 a 77,5 l/h a 600 mg entre os estudos em indivíduos saudáveis.

Ribociclibe e seus metabólitos são eliminados, principalmente, através de fezes, com uma pequena contribuição da via renal. Em 6 indivíduos saudáveis do sexo masculino, após uma única dose oral de [^{14}C] ribociclibe, 91,7% da dose radioativa total administrada foi recuperada dentro de 22 dias; a principal via de excreção foi através das fezes (69,1%), com 22,6% da dose recuperada na urina.

- Linearidade/não linearidade

O ribociclibe apresentou aumentos ligeiramente excessivos na exposição ($C_{\text{máx}}$ e ASC) em todo o intervalo de 50 a 1200 mg, após dose única e doses repetidas. Esta análise é limitada pelos pequenos tamanhos de amostra para a maioria das coortes de dose, com a maioria dos dados provenientes da coorte de dose de 600 mg.

Populações especiais

Insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética de ribociclibe também foi avaliada em um estudo de insuficiência renal que incluiu 14 indivíduos com função renal normal (Taxa de Filtração Glomerular absoluta (aGFR) ≥ 90 mL/min), 8 indivíduos com insuficiência renal leve (aGFR 60 A < 90 mL/min), 6 indivíduos com insuficiência renal moderada (aGRF 30 a < 60 mL/min), 7 indivíduos com insuficiência renal grave (aGFR 15 a < 30 mL/min), e 3 indivíduos com insuficiência renal terminal (aGFR < 15 mL/min) com uma dose única de ribociclibe de 400 mg/dia.

Em indivíduos com função renal normal, insuficiência renal leve, insuficiência renal moderada, insuficiência renal grave e insuficiência renal terminal, a mediana geométrica da ASCinf (% CV geométrica, n) foi de 4100 ng*hr/mL (53,2%, 14), 6650 ng*hr/mL (36,4%, 8), 7960 ng*hr/mL (45,8%, 6), 10900 ng*hr/mL (38,1%, 7), 13600 ng*hr/mL (20,9%, 3), respectivamente, e a $C_{\text{máx}}$ (% CV geométrica, n) de 234 ng/mL (58,5%, 14), 421 ng/mL (31,6%, 8), 419 ng/mL (30,3%, 6), 538 ng/mL (43,3%, 7), 593 ng/mL (11,3%, 3), respectivamente.

A ASCinf aumentou em 1,62 vezes, 1,94 vezes e 2,67 vezes, e $C_{\text{máx}}$ aumentou em 1,80 vezes, 1,79 vezes e 2,30 vezes em indivíduos com insuficiência leve, moderada e grave, relativo à exposição de indivíduos com função renal normal. Uma diferença de vezes para indivíduos com insuficiência renal terminal não foi calculada devido ao pequeno número de indivíduos (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. O efeito da função renal na farmacocinética de ribociclibe também foi avaliado em pacientes com câncer. Com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 438 pacientes com câncer com função renal normal (Taxa de Filtração Glomerular estimada (eGFR) ≥ 90 ml/min/1,73 m²), 488 pacientes com insuficiência renal leve (eGFR 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) e 113 pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), insuficiência renal leve e moderada não tiveram qualquer efeito na exposição de ribociclibe. Além disso, em uma análise de subgrupo de dados de farmacocinética de estudos em pacientes com câncer após administração oral de ribociclibe 600 mg em dose única ou doses repetidas (MONALEESA-7, CLEE011X2101 e CLEE011X2107), ASC e $C_{\text{máx}}$ de ribociclibe após uma dose única ou no estado estacionário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada foram comparáveis a pacientes com função renal normal, sugerindo nenhum efeito clinicamente significativo de insuficiência renal leve ou moderada na exposição ao ribociclibe (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Insuficiência hepática

Com base em um estudo farmacocinético em pacientes com insuficiência hepática, a insuficiência hepática leve não teve qualquer efeito na exposição de ribociclibe. A mediana de exposição ao ribociclibe foi aumentada menos de 2 vezes em pacientes com insuficiência hepática moderada (razão de mediana geométrica [GMR]: 1,44 para $C_{\text{máx}}$, 1,28 para ASCinf) e grave (GMR: 1,32 para $C_{\text{máx}}$ e 1,29 para ASCinf). Com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 160 pacientes com câncer de mama com função hepática normal e 47 pacientes com insuficiência hepática leve, a insuficiência hepática leve não teve qualquer efeito na exposição de ribociclibe,

apoiando ainda mais os resultados do estudo de insuficiência hepática dedicada (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Efeito de idade, peso, gênero e etnia

A análise farmacocinética da população mostrou que não há efeitos clinicamente relevantes da idade, peso corporal ou sexo na exposição sistêmica de ribociclibe que necessite de um ajuste de dose. Os dados sobre as diferenças na farmacocinética devido à etnia são muito limitados para tirar conclusões.

Pacientes geriátricos

Dos 334 pacientes que receberam Kisqali no primeiro estudo fase III (MONALEESA 2, no braço de ribociclibe mais letrozol), 150 pacientes (44,9%) tinham ≥ 65 anos de idade e 35 pacientes (10,5%) tinham ≥ 75 anos de idade. Dos 483 pacientes que receberam Kisqali em outro estudo fase III (MONALEESA 3, no braço de ribociclibe mais fulvestranto), 226 pacientes (46,8%) tinham ≥ 65 anos de idade e 65 pacientes (13,5%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia de Kisqali entre esses pacientes e os pacientes mais jovens (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Dados sobre interações em vitro

Efeito do ribociclibe sobre enzimas do citocromo P450

In vitro, ribociclibe é um inibidor reversível da CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4/5 e um inibidor dependente do tempo da CYP3A4/5, em concentrações clinicamente relevantes. Avaliações in vitro indicaram que ribociclibe não tem potencial para inibir as atividades da CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes. Ribociclibe não tem potencial para inibição tempo-dependente da CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6.

Os dados in vitro indicam que ribociclibe não tem potencial para induzir enzimas UGT ou as enzimas CYP, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 via PXR. Assim, é pouco provável que Kisqali afete os substratos destas enzimas. Os dados in vitro não são suficientes para excluir o potencial de ribociclibe para induzir a CYP2B6 via CAR.

Efeito dos transportadores sobre ribociclibe

Ribociclibe é um substrato para P-gp in vitro, mas com base nos dados de equilíbrio de massa a inibição de P-gp ou BCRP é improvável que afete a extensão da absorção oral de ribociclibe em doses terapêuticas. Ribociclibe não é um substrato para os transportadores da absorção hepática OATP1B1, OATP1B3 ou OCT-1 in vitro.

Efeito do ribociclibe sobre os transportadores

Avaliações in vitro indicaram que ribociclibe tem potencial para inibir as atividades dos transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1 OCT2, MATE1 e BSEP. Ribociclibe não inibiu OAT1, OAT3 ou MRP2 em concentrações clinicamente relevantes in vitro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa, ou a amendoim, soja ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença visceral crítica

A eficácia e segurança de ribociclibe não foram estudadas em pacientes com doença visceral crítica.

Neutropenia

Com base na gravidade da neutropenia, o tratamento com Kisqali pode precisar ser interrompido, reduzido ou descontinuado (como descrito na Tabela 13 da seção 8. Posologia e modo de usar e seção 9. Reações adversas).

Toxicidade hepatobiliar

Devem ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Após iniciar o tratamento com Kisqali, a função hepática deve ser monitorada (vide seção 8. Posologia e modo de usar e 9. Reações adversas).

Com base na gravidade da elevação das transaminases, o tratamento com Kisqali pode precisar ser interrompido, reduzido ou descontinuado (como descrito na Tabela 14 da seção 8. Posologia e modo de usar e seção 9. Reações adversas). Não foram estabelecidas recomendações para pacientes com níveis elevados de AST/ALT grau ≥ 3 no início do estudo.

Prolongamento do intervalo QT

O ECG deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento. O tratamento com Kisqali deve ser iniciado apenas em pacientes com valores de intervalo QTcF inferiores a 450 mseg. O ECG deve ser repetido aproximadamente no dia 14 do primeiro ciclo e no início do segundo ciclo, e posteriormente conforme clinicamente indicado (ver seção 8. Posologia e modo de usar e 9. Reações adversas).

Deve ser realizado um monitoramento adequado dos eletrólitos séricos (incluindo potássio, cálcio, fósforo e magnésio) antes de iniciar o tratamento, no início dos primeiros 6 ciclos e, em seguida, conforme indicado clinicamente. Qualquer anormalidade deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Kisqali e durante o tratamento com Kisqali.

O uso de Kisqali deve ser evitado em pacientes que já tenham ou que estejam em risco significativo de desenvolver prolongamento de intervalo QTc. Isso inclui pacientes com:

- Síndrome de QT longo;
- Doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias;
- Anormalidades nos eletrólitos

O uso de Kisqali com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc e/ou inibidores potentes de CYP3A4 devem ser evitados, uma vez que podem levar a um prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTcF (vide seção 8. Posologia e modo de usar, 6. Interações medicamentosas e Propriedades farmacodinâmicas). Se o tratamento com um inibidor potente de CYP3A4 não puder ser evitado, a dose deve ser reduzida para 400 mg uma vez por dia (vide seção 8. Posologia e modo de usar e 6. Interações medicamentosas).

Com base no prolongamento de QT observado durante o tratamento, o tratamento com Kisqali pode precisar ser interrompido, reduzido ou descontinuado como descrito na Tabela 15 (vide seção 8. Posologia e modo de usar, 9. Reações adversas e Propriedades farmacocinéticas).

No estudo E2301 (MONALEESA 7), o aumento médio observado de intervalo QTcF a partir da linha de base foi aproximadamente 10 ms maior no subgrupo de tamoxifeno mais placebo comparado com o subgrupo de inibidor de aromatase não esteroide (IANE) mais placebo, sugerindo que o tamoxifeno sozinho teve um efeito de prolongamento do intervalo QTcF que pode contribuir para os valores do intervalo QTcF observados no grupo Kisqali mais tamoxifeno. No braço do placebo, um aumento do intervalo QTcF > 60 ms da linha de base ocorreu em 6/90 (6,7%) pacientes recebendo tamoxifeno e em nenhum dos pacientes que receberam um IANE (vide seção 3. Características farmacológicas), um aumento do intervalo QTcF > 60 ms a partir da linha de base foi observado em 14/87 (16,1%) do pacientes recebendo Kisqali mais tamoxifeno e em 18/245 (7,3%) pacientes recebendo Kisqali mais IANE. Kisqali não é recomendado para ser usado em combinação com tamoxifeno (vide seção 3. Características farmacológicas).

Substratos da CYP3A4

Ribociclib é um inibidor potente da CYP3A4 na dose de 600 mg e um inibidor moderado da CYP3A4 na dose de 400 mg. Assim, o ribociclib pode interagir com medicamentos que são metabolizados através da CYP3A4, o que pode levar a um aumento das concentrações séricas de substratos da CYP3A4. Recomenda-se precaução em caso de utilização concomitante com substratos da CYP3A4 sensíveis com uma janela terapêutica estreita e deve ser consultado a bula do outro produto em relação às recomendações relativas à coadministração com inibidores da CYP3A4.

Reações cutâneas graves

Necrólise epidérmica tóxica (NET) foi relatada com o tratamento com Kisqali. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos de reações cutâneas graves (por exemplo, erupção cutânea progressiva generalizada, muitas vezes com bolhas ou lesões nas mucosas), Kisqali deve ser interrompido imediata e permanentemente.

Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite

Foram relatados DPI/pneumonite com inibidores da CDK4/6, incluindo relatos de casos fatais.

Nos três estudos clínicos de fase III (MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) e MONALEESA-3 (F2301)), foi relatado DPI (qualquer grau 0,3%, incluindo 0,1% grau 3) no grupo tratado com Kisqali e nenhum

caso no grupo tratado com placebo. Foi relatado pneumonite (qualquer grau 0,6%, *versus* 0,4%) nos grupos tratados de Kisqali e placebo, respectivamente, sem eventos de grau 3/4 nos dois grupos de tratamento.

Foram observados casos pós-comercialização adicionais de DPI / pneumonite com Kisqali (vide seção 9. Reações adversas).

Com base na gravidade da DPI/pneumonite, os pacientes podem precisar de interrupção, redução da dose ou descontinuação definitiva da dose, conforme descrito na Tabela 16 (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Os pacientes devem ser monitorados em busca de sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite, que podem incluir hipóxia, tosse e dispnéia. Nos pacientes que desenvolveram DPI/pneumonite Grau 1, não é necessário ajuste da dose. Terapia médica apropriada e monitoramento devem ser iniciados conforme indicado clinicamente. Nos pacientes que desenvolveram DPI/pneumonite Grau 2, o tratamento com Kisqali deve ser interrompido até a recuperação para Grau ≤ 1 , e então Kisqali pode ser retomado no próximo nível mais baixo de dose. Para DPI / pneumonite Graus 3 ou 4, o tratamento com Kisqali deve ser descontinuado permanentemente (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Mulheres com potencial reprodutivo

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar um método eficaz de contracepção enquanto estiver tomando Kisqali e por pelo menos 21 dias após a última dose.

Lecitina de soja

Kisqali contém lecitina de soja. Os pacientes que possuem hipersensibilidade a amendoim ou soja não devem tomar Kisqali (vide seção 4. Contraindicações).

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial reprodutivo e contracepção

A possibilidade de gravidez deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com Kisqali.

Mulheres com potencial reprodutivo recebendo Kisqali devem usar contracepção eficaz (métodos que resultam em taxas de gravidez <1%) durante a terapia e por pelo menos 21 dias após parar o tratamento com Kisqali.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Com base nos achados em animais, o ribociclibe pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (vide seção 3. Características farmacológicas). Kisqali não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial reprodutivo que não utilizam métodos contraceptivos.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o ribociclibe está presente no leite materno. Não existem dados sobre os efeitos de ribociclibe em lactentes ou sobre os efeitos de ribociclibe na produção de leite. O ribociclibe e seus metabólitos passaram rapidamente para o leite em ratos lactantes. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, deve-se tomar uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar ribociclibe, levando em consideração a importância do tratamento para a mãe. É recomendado que mulheres usando Kisqali não devem amamentar por pelo menos 21 dias após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de ribociclibe na fertilidade. Com base em estudos em animais, ribociclibe pode comprometer a fertilidade em homens de potencial reprodutivo (vide seção 3. Características farmacológicas).

Toxicidade reprodutiva/Fertilidade

O ribociclibe demonstrou fetotoxicidade e teratogenicidade em doses que não apresentaram toxicidade materna em ratos ou coelhos. Após exposição pré-natal, incidência aumentada de perda pós-implantação e peso fetal reduzido foi observado em ratos e o ribociclibe foi teratogênico em coelhos em exposições menores que 1,5 vezes a exposição

em humanos, respectivamente, com a dose máxima recomendada de 600 mg/dia com base na AUC.

Em ratos, observaram-se redução do peso dos fetos acompanhados por alterações esqueléticas consideradas transitórias e/ou relacionadas ao baixo peso do feto. Em coelhos, observaram-se efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal conforme evidenciado pelo aumento de incidência de anomalias fetais (malformações e alterações esqueléticas, viscerais e externas) e desenvolvimento fetal (pesos fetais inferiores). Estes achados incluíram lobos pulmonares reduzidos/pequenos e vasos adicionais no arco aórtico e hérnia diafragmática, lobo acessório ausente ou lobo pulmonares (parcialmente) fundidos e lobo pulmonar acessório reduzido/pequeno (30 e 60 mg/kg), décimas terceiras costelas extra/rudimentares e osso hioide deformado e número reduzido de falanges no polegar. Não houve evidência de mortalidade embrio-fetal.

Em um estudo de fertilidade em ratos fêmeas, ribociclibe não afetou a função reprodutiva, fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce a qualquer dose até 300 mg/kg/dia (que é provável que tenha uma exposição inferior ou igual à exposição clínica de pacientes com a dose máxima recomendada de 600 mg/dia com base na AUC).

O ribociclibe não foi avaliado em estudos de fertilidade masculina. No entanto, foram relatadas alterações atróficas nos testículos em estudos de toxicidade de ratos e cães em exposições inferiores ou iguais à exposição humana na dose diária máxima recomendada de 600 mg/dia, com base na AUC. Estes efeitos podem estar ligados a um efeito anti-proliferativo direto sobre as células germinativas celulares resultando em atrofia dos túbulos seminíferos.

Ribociclibe e os seus metabolitos passaram rapidamente para o leite no rato. A exposição a ribociclibe foi maior no leite do que no plasma.

Genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos in vitro e em sistemas de mamíferos in vitro e in vivo com e sem ativação metabólica não revelaram qualquer evidência de potencial mutagênico de ribociclibe.

Carcinogênese

O ribociclibe foi avaliado quanto à carcinogenicidade em um estudo de 2 anos em ratos.

A administração oral de ribociclibe por 2 anos resultou em um aumento da incidência de tumores epiteliais endometriais e hiperplasia glandular e escamosa no útero/colo uterino de ratos fêmeas em doses ≥ 300 mg/kg/dia, bem como um aumento na incidência de tumores foliculares nas glândulas da tireóide de ratos machos na dose de 50 mg/kg/dia. A exposição média no estado estacionário (ASC0-24h) em ratos fêmeas e machos nos quais foram observadas alterações neoplásicas foi de 1,2 e 1,4 vezes a alcançada em pacientes com a dose recomendada de 600 mg/dia, respectivamente. A exposição média no estado estacionário (ASC0-24h) em ratos fêmeas e machos nos quais foram observadas alterações neoplásicas foi de 2,2 e 2,5 vezes a alcançada em pacientes com uma dose de 400 mg/dia, respectivamente.

Alterações proliferativas não neoplásicas adicionais consistiram em aumento de focos alterados no fígado (células basofílicas e claras) e hiperplasia de células intersticiais testiculares (Leydig) em ratos machos em doses de ≥ 5 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia, respectivamente.

O mecanismo para os achados da tireóide em homens é considerado uma indução de enzimas microsossomais específicas de roedores no fígado, sem relevância para humanos. Os efeitos sobre o útero/colo e sobre a célula intersticial testicular (Leydig) estão relacionados à hipoprolactinemia prolongada secundária à inibição de CDK4 da função das células lactotróficas da hipófise, alterando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Qualquer aumento potencial da razão estrogênio/progesterona em humanos por este mecanismo seria compensado por uma ação inibitória da terapia antiestrogênica concomitante na síntese de estrogênio, pois em humanos Kisqali é indicado em combinação com agentes redutores de estrogênio.

Considerando as diferenças importantes entre roedores e humanos no que diz respeito à síntese e ao papel da prolactina, não se espera que esse modo de ação tenha consequências em humanos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Kisqali pode ter alguma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser

aconselhados a serem cautelosos ao conduzir ou utilizar máquinas no caso de apresentarem fadiga, tontura ou vertigem durante o tratamento com Kisqali (vide seção 9. Reação adversa).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ribociclibe

Ribociclibe é metabolizado principalmente pela CYP3A4. Portanto, os medicamentos que podem influenciar a atividade da enzima CYP3A4 podem alterar a farmacocinética de ribociclibe. A administração concomitante de ritonavir, inibidor potente de CYP3A4 (100 mg duas vezes ao dia durante 14 dias) com uma dose única de 400 mg de ribociclibe aumentou a exposição ao ribociclibe (ASC_{inf}) e a concentração máxima (C_{máx}) em indivíduos saudáveis 3,2 e 1,7 vezes, respectivamente, em comparação a uma dose única de 400 mg de ribociclibe administrada isoladamente. C_{máx} e ASC_{last} para LEQ803 (um metabolito proeminente de ribociclibe representando menos de 10% da exposição principal) diminuíram 96% e 98%, respectivamente.

Deve-se evitar a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4, incluindo, entre outros, mas não limitado a: claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil e voriconazol (vide seção 9. Reações adversas). Devem ser considerados medicamentos alternativos concomitantes com menos potencial para inibir a CYP3A4 e os pacientes devem ser monitorados quanto às RAM (ver seção 8. Posologia e modo de usar, 5. Precauções e advertências e Propriedades farmacocinéticas).

A farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) estimou que a coadministração de ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) com múltiplas doses diárias de ribociclibe pode aumentar a C_{máx} e a AUC_{0-24h} no estado estacionário de ribociclibe em 1,29 e 1,47 vezes, respectivamente.

Se a administração concomitante de Kisqali com um inibidor potente da CYP3A4 não puder ser evitada, a dose de Kisqali deve ser reduzida conforme descrito na seção 8. Posologia e modo de usar. No entanto, não há dados clínicos com esse ajuste da dose. Devido à variabilidade entre os pacientes, os ajustes à dose recomendada podem não ser ideais em todos os pacientes, por isso se recomenda um monitoramento atento das RAM. No caso de toxicidade relacionada com Kisqali, a dose deve ser modificada ou o tratamento deve ser interrompido até que a toxicidade seja resolvida (vide seção 8. Posologia e modo de usar e Propriedades farmacocinéticas). Se o inibidor potente da CYP3A4 for descontinuado, e após pelo menos 5 meia-vidas de eliminação do inibidor da CYP3A4 (consultar a bula do inibidor da CYP3A4 em questão), deve ser retomada a administração de Kisqali na dose utilizada antes do início do inibidor potente da CYP3A4.

As simulações farmacocinéticas baseadas na fisiologia sugeriram que em uma dose de 600 mg de ribociclibe, um inibidor moderado da CYP3A4 (eritromicina) pode aumentar a C_{máx} em estado estacionário e a ASC de ribociclibe 1,2 vezes e 1,3 vezes, respectivamente. Para pacientes que tenham tido a dose de ribociclibe reduzida para 400 mg uma vez por dia, o aumento de C_{máx} em estado estacionário e ASC foi estimado em 1,4 vezes e 2,1 vezes, respectivamente. O efeito de uma dose diária de 200 mg teve um aumento previsto de 1,7 e 2,8 vezes, respectivamente. Não são necessários ajustes de dose de ribociclibe no início do tratamento com inibidores leves e moderados da CYP3A4. Contudo, recomenda-se a monitorização de reações adversas relacionadas com ribociclibe.

Os pacientes devem ser instruídos a evitar grapefruit ou suco de grapefruit. Eles são conhecidos por inibir o citocromo CYP3A4 das enzimas e podem aumentar a exposição ao ribociclibe.

Substâncias que podem diminuir as concentrações plasmáticas de ribociclibe

A administração concomitante de rifampicina, potente indutor de CYP3A4 (600 mg por dia durante 14 dias), com uma dose única de 600 mg de ribociclibe reduziu AUC_{inf} e C_{máx} de ribociclibe em 89% e 81%, respectivamente, em comparação com uma dose única de 600 mg de ribociclibe administrada isoladamente a indivíduos saudáveis. A C_{máx} de LEQ803 aumentou 1,7 vezes e ASC_{inf} diminuiu 27%, respectivamente. O uso concomitante de indutores potentes de CYP3A4 pode, portanto, levar a uma diminuição da exposição e conseqüentemente a um risco de falta de eficácia. O uso concomitante de indutores potentes de CYP3A4 deve ser evitado, incluindo, mas não limitado a fenitoína, rifampicina, carbamazepina e Erva de São João (*Hypericum perforatum*). Deve-se considerar um medicamento concomitante alternativo com mínimo ou nenhum potencial para induzir a CYP3A4.

Não foi estudado o efeito de um indutor moderado da CYP3A4 sobre a exposição do ribociclibe. Simulações farmacocinéticas de base fisiológica sugeriram que um indutor moderado da CYP3A4 (efavirenz) pode diminuir a C_{máx} de ribociclibe no estado estacionário e a ASC em 51% e 70%, respectivamente. A utilização concomitante de indutores moderados da CYP3A4 pode, portanto, levar a uma diminuição da exposição e, conseqüentemente, um

risco de prejudicar a eficácia, particularmente em pacientes tratados com ribociclibe a 400 mg ou 200 mg uma vez por dia.

Substâncias que podem ter as suas concentrações plasmáticas alteradas por Kisqali

Ribociclibe é um inibidor de CYP3A4 de moderado a potente e pode interagir com substratos medicinais que são metabolizados via CYP3A4, o que pode levar a aumentos das concentrações séricas do medicamento usado concomitantemente.

A administração concomitante de midazolam (substrato da CYP3A4) com doses múltiplas de Kisqali (400 mg) aumentou a exposição ao midazolam em 280% (3,80 vezes) em indivíduos saudáveis, em comparação com a administração de midazolam isolado. As simulações de modelos farmacocinéticos com base fisiológica sugeriram que Kisqali administrado na dose clinicamente relevante de 600 mg deverá aumentar a ASC do midazolam em 5,2 vezes. Portanto, em geral, quando ribociclibe é administrado concomitantemente com outros medicamentos, a bula do outro medicamento deve ser consultada quanto às recomendações de administração concomitante com inibidores da CYP3A4. Recomenda-se precaução quando Kisqali é administrado com substratos de CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (vide seção 5. Advertências e Precauções). A dose de um substrato sensível de CYP3A4 com uma janela terapêutica estreita, incluindo, mas não limitado a alfentanil, ciclosporina, everolimo, fentanil, sirolimo e tacrolimo, podem precisar ser reduzidos, uma vez que ribociclibe pode aumentar a sua exposição.

A administração concomitante de ribociclibe na dose de 600 mg com os seguintes substratos CYP3A4 deve ser evitada: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam.

A administração concomitante de cafeína (substrato da CYP1A2) com doses múltiplas de Kisqali (400 mg) aumentou a exposição à cafeína em 20% (1,20 vezes) em indivíduos saudáveis, em comparação com a administração de cafeína isolada. Na dose clinicamente relevante de 600 mg, simulações utilizando modelos PBPK previu apenas efeitos inibitórios fracos do ribociclibe sobre substratos de CYP1A2 (aumento de < 2 vezes na ASC).

Atualmente, não se sabe se Kisqali pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistêmica.

Substâncias que são substratos de transportadores

Avaliações in vitro indicam que ribociclibe tem potencial para inibir as atividades dos transportadores do medicamento P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1/2K e BSEP. Recomenda-se precaução e monitorização da toxicidade durante o tratamento concomitante com substratos sensíveis destes transportadores que exibem uma janela terapêutica estreita, incluindo mais não limitado a digoxina, pivastatina, rosuvastatina e metformina.

Interações do medicamento com alimentos

Kisqali pode ser administrado com ou sem alimentos (vide seção 8. Posologia e modo de usar e Propriedades farmacocinéticas).

Medicamentos que elevam o pH gástrico

O ribociclibe exibe uma alta solubilidade a pH 4,5 ou abaixo e em meio biorelevante (em pH 5,0 e 6,5). A administração concomitante de ribociclibe com medicamentos que elevam o pH gástrico não foi avaliada em um estudo clínico; no entanto, a absorção alterada de ribociclibe não foi observada na análise farmacocinética e análises farmacocinéticas não compartimentais.

Interações medicamentosas entre ribociclibe e letrozol

Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama e uma análise farmacocinética da população não indicaram qualquer interação entre ribociclibe e letrozol após a administração concomitante destes medicamentos.

Interações medicamentosas entre ribociclibe e anastrozol

Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama não indicaram interação medicamentosa clinicamente relevante entre ribociclibe e anastrozol após a administração concomitante desses medicamentos.

Interações medicamentosas entre ribociclibe e fulvestranto

Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama não indicaram efeitos clinicamente relevantes do fulvestranto na exposição ao ribociclibe após a administração concomitante desses medicamentos.

Interações medicamentosas entre ribociclibe e tamoxifeno

Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama indicaram que a exposição ao tamoxifeno foi aumentada aproximadamente 2 vezes após a administração concomitante de ribociclibe e tamoxifeno.

Interações antecipadas

Medicamentos antiarrítmicos e outros medicamentos suscetíveis de prolongar o intervalo QT

Deve-se evitar a administração concomitante de Kisqali com medicamentos com um potencial conhecido para prolongar o intervalo QT, tais como medicamentos antiarrítmicos (incluindo, entre outros, amiodarona, disopirâmida, procainamida, quinidina e sotalol), e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo, entre outros, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil, pimozida e ondansetrona intravenosa) (vide seção 5. Advertências e Precauções). Kisqali também não é recomendado para ser usado em combinação com tamoxifeno (vide seções 1. Indicações, 3. Características farmacológicas e 5. Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Violetas acinzentados claros, redondos, curvados com bordas chanfradas, gravados com “RIC” de um lado e “NVR” do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Kisqali deve ser iniciado por um médico experiente no uso de terapias anticancerígenas.

Regime de dosagem

A dose recomendada é de 600 mg (três comprimidos revestidos de 200 mg) de ribociclibe uma vez por dia durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento, o que resulta em um ciclo completo de 28 dias. O tratamento com Kisqali deve continuar enquanto os pacientes estiverem apresentando benefício clínico do tratamento ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Kisqali deve ser utilizado em combinação com 2,5 mg de letrozol ou outro inibidor da aromatase ou com 500 mg de fulvestranto.

Quando Kisqali for usado em combinação com um inibidor de aromatase, o inibidor da aromatase deve ser tomado por via oral uma vez por dia continuamente ao longo do ciclo de 28 dias. Para mais informações, consultar a bula do produto inibidor da aromatase.

Quando Kisqali for usado em combinação com fulvestranto, o fulvestranto deve ser administrado intramuscularmente nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês subsequentemente. Para mais informações, consultar a bula do fulvestranto.

O tratamento de mulheres na pré e perimenopausa, ou homens, com as combinações aprovadas de Kisqali devem também incluir um agonista de LHRH de acordo com a prática clínica.

Kisqali pode ser tomado com ou sem alimento (ver seção 6. Interações medicamentosas). Os pacientes devem ser incentivados a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora todos os dias, preferencialmente de manhã. Se o paciente vomitar depois de tomar a dose ou se esquecer de tomar uma dose, não deve tomar uma dose adicional naquele dia. A próxima dose prescrita deve ser tomada na hora habitual.

Modificações de dose

O manejo de reações adversas graves ou intoleráveis ao medicamento (RAM) pode requerer a interrupção temporária da dose, redução ou descontinuação de Kisqali. Se for necessária uma redução da dose, as diretrizes recomendadas estão listadas na Tabela 12.

Tabela 12 Diretrizes de Modificação da Dose Recomendada

	Kisqali	
	Dose	Quantidade de comprimidos de 200 mg
Dose inicial	600 mg/dia	3
Primeira redução da dose	400 mg/dia	2
Segunda redução da dose	200 mg*/dia	1

* Se for necessária uma redução da dose inferior a 200 mg/dia, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

As Tabelas 13, 14, 15, 16 e 17 resumem as recomendações para a interrupção, redução ou descontinuação da dose de Kisqali no manejo de eventos adversos específicos. A avaliação clínica do médico deve orientar o plano de tratamento de cada paciente com base na avaliação de benefício / risco individual (vide seção 5. Precauções e advertências).

Deve ser realizado hemograma completo antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Após o início do tratamento com Kisqali, deve ser realizado hemograma completo a cada 2 semanas durante os 2 primeiros ciclos, no início de cada um dos 4 ciclos subsequentes e, em seguida, conforme indicado clinicamente.

Tabela 13 Manejo e modificação da dose – Neutropenia

	Grau 1 ou 2* (CAN 1000/mm ³ - ≤LIN)	Grau 3* (CAN 500 - < 1000/mm ³)	Grau 3* neutropenia febril**	Grau 4* (CAN < 500/mm ³)
Neutropenia	Não é necessário ajuste da dose	Interromper a dose até recuperação para grau ≤ 2. Retomar Kisqali com a mesma dose. Se a toxicidade se repetir no grau 3: interromper a dose até à recuperação para grau ≤2, em seguida, retomar Kisqali e reduzir em 1 nível de dose.	Interromper a dose até recuperação para grau ≤ 2. Retomar Kisqali e reduzir em 1 nível de dose.	Interromper a dose até recuperação para grau ≤ 2. Retomar Kisqali e reduzir em 1 nível de dose.

* Classificação de acordo com a versão 4.03 do CTCAE (CTCAE = critérios de terminologia comum para eventos adversos)

** Neutropenia de Grau 3 com febre em uma única medida > 38,3°C (ou acima de 38°C por mais de uma hora e/ou infecção concomitante)

CAN= contagem absoluta de neutrófilos;

LIN = limite inferior do normal

Devem ser realizados testes de função hepática (TFH) antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Após iniciar o tratamento com Kisqali, os testes de função hepática devem ser realizados a cada 2 semanas durante os 2 primeiros ciclos, no início de cada um dos 4 ciclos subsequentes e, em seguida, conforme indicado clinicamente. Se forem observadas anormalidades de grau ≥ 2, recomenda-se um monitoramento mais frequente.

Tabela 14 Manejo e modificação da dose - Toxicidade hepatobiliar

	Grau 1* (> LSN – 3 x LSN)	Grau 2* (> 3 a 5 x LSN)	Grau 3* (> 5 a 20 x LSN)	Grau 4* (> 20 x LSN)
Elevações de AST e/ou ALT a partir da linha basal**sem aumento da bilirrubina total acima de 2 x LSN	Não é necessário ajuste de dose.	Linha basal a < grau 2: Interromper a dose até a recuperação para \leq grau da linha basal, em seguida, retomar Kisqali no mesmo nível de dose. Se o grau 2 ocorrer novamente, retomar Kisqali no próximo nível mais baixo de dose. Linha basal a grau 2: Não interromper a dose.	Interromper a dose de Kisqali até a recuperação para \leq grau da linha basal, em seguida, retomar Kisqali no próximo nível mais baixo de dose. Se ocorrer o grau 3 novamente, descontinuar Kisqali.	Descontinuar Kisqali.
As elevações combinadas de AST e/ou ALT juntamente com o aumento da bilirrubina total, na ausência de colestase	Se os pacientes desenvolverem ALT e/ou AST > 3x LSN juntamente com bilirrubina total > 2x LSN independentemente do grau de linha basal, descontinuar Kisqali.			
*Classificação de acordo com a versão 4.03 do CTCAE (CTCAE = critérios de terminologia comum para eventos adversos) **Linha basal = antes do início do tratamento. LSN = limite superior do normal				

O ECG deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Após iniciar o tratamento com Kisqali, o ECG deve ser repetido aproximadamente no dia 14 do primeiro ciclo e no início do segundo ciclo, depois disso conforme indicado clinicamente. No caso de prolongamento do QTcF durante o tratamento, recomenda-se um monitoramento mais frequente do ECG.

Tabela 15 Manejo e modificação da dose - Prolongamento do QT

ECGs com QTcF > 480 ms	<ol style="list-style-type: none"> 1. A dose deve ser interrompida 2. Se o intervalo de prolongamento QTcF voltar para < 481 ms, retomar o tratamento com o nível de dose seguinte mais baixo. 3. Se o intervalo QTcF \geq 481 ms ocorrer novamente, interromper a dose até que o intervalo QTcF se resolva para < 481 ms e então retomar Kisqali no próximo nível de dose mais baixo
ECGs com QTcF > 500 ms	Se o intervalo QTcF for superior a 500 ms, interromper Kisqali até que o intervalo QTcF esteja < 481 ms e, em seguida, retome Kisqali no próximo nível de dose mais baixo. Se o intervalo QTcF for superior a 500 ms ou se ocorrer uma alteração maior do que 60 ms a partir da linha basal em combinação com Torsade de Pointes ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais / sintomas de arritmia grave, interromper permanentemente Kisqali.

Tabela 16 Manejo e modificação da dose para DPI/Pneumonite

DPI/Pneumonite	Grau 1 (assintomático)	Grau 2 (sintomático)	Grau 3 e 4 (grave)
	Não é necessário ajuste de dose. Iniciar o tratamento médico apropriado e monitorar conforme clinicamente indicado.	Interrupção da dose de Kisqali até recuperação ao grau ≤ 1 , então retomar Kisqali no próximo nível mais baixo de dose*.	Descontinuar Kisqali.
Classificação de acordo com a versão 4.03 CTCAE (CTCAE = critérios de terminologia comum para eventos adversos) * Uma avaliação risco-benefício-risco individualizada deve ser realizada ao considerar a retomada do Kisqali DPI = Doença Pulmonar Intersticial			

Tabela 17 Manejo e modificação da dose - Outras toxicidades*

Outras toxicidades	Grau 1 ou 2**	Grau 3**	Grau 4**
	Não é necessário ajuste de dose. Iniciar o tratamento médico apropriado e monitorar conforme clinicamente indicado.	Interrupção da dose até recuperação ao grau ≤ 1 , então retomar Kisqali no mesmo nível de dose. Se ocorrer grau 3 novamente, retomar Kisqali no próximo nível mais baixo de dose.	Descontinuar Kisqali.
* Excluindo neutropenia, hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e DPI/pneumonite. ** Classificação de acordo com a versão 4.03 CTCAE (CTCAE = critérios de terminologia comum para eventos adversos)			

Consulte a bula do inibidor da aromatase, fulvestranto ou agonista de LHRH em coadministração para instruções de modificação de dose e outras informações de segurança relevantes.

Modificação da dose para utilização de Kisqali com inibidores potentes de CYP3A4

A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 deve ser evitada, e um medicamento concomitante alternativo com menor potencial de inibição da CYP3A4 deve ser considerado. Se os pacientes tiverem de receber um inibidor potente da CYP3A4 concomitantemente com ribociclibe, a dose de Kisqali deve ser reduzida para 400 mg uma vez por dia (vide seção 6. Interações medicamentosas).

Em pacientes que tenham tido a dose reduzida para 400 mg de ribociclibe por dia e em que o início da coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não possa ser evitado, a dose deve ainda ser reduzida para 200 mg.

Em pacientes que tenham tido a dose reduzida para 400 mg de ribociclibe por dia e em que o início da coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não possa ser evitado, o tratamento com Kisqali deve ser interrompido.

Devido à variabilidade entre os pacientes, os ajustes de dose recomendados podem não ser ideais em todos os pacientes, por isso se recomenda um monitoramento atento aos sinais de toxicidade. Se o inibidor potente for descontinuado, a dose de Kisqali deve ser alterada para a dose anterior ao início do inibidor potente de CYP3A4 após pelo menos 5 meia-vidas de eliminação do inibidor da CYP3A4 (vide seção 5. Precauções e advertências, 6. Interações medicamentosas e Propriedades farmacocinéticas).

Populações especiais

Insuficiência renal

Com base na análise da população farmacocinética e dados de pacientes com câncer em estudos clínicos, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide seção Propriedades farmacocinéticas).

De acordo com um estudo de insuficiência renal em indivíduos saudáveis e não portadores de câncer com insuficiência renal grave, uma dose inicial de 200 mg é recomendada. Kisqali não foi estudado em pacientes com câncer de mama com insuficiência renal grave. (vide seção Propriedades farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Com base em um estudo de farmacocinética em indivíduos saudáveis e não portadores de câncer com insuficiência hepática, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A). Os pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B) e grave (Child-Pugh classe C) podem ter um aumento da exposição (inferior a 2 vezes) ao ribociclibe, e a dose inicial de 400 mg de Kisqali uma vez por dia é recomendado. O ribociclibe não foi estudado em pacientes com câncer de mama com insuficiência hepática moderada e grave (vide seção Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de Kisqali em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas, e não há dados disponíveis sobre o uso de Kisqali.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com mais de 65 anos de idade (vide seção Propriedades farmacocinéticas).

Método de administração

Kisqali deve ser tomado por via oral com ou sem alimentos. Os comprimidos de Kisqali devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de engolir. Não tome qualquer comprimido que esteja quebrado, rachado ou de alguma forma não intacta.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A avaliação global da segurança de Kisqali baseia-se em um conjunto de dados agrupados de 1.065 pacientes que receberam Kisqali em combinação com terapia endócrina (N=582 em combinação com um inibidor de aromatase e N=483 em combinação com fulvestrante) e que foram incluídos em estudos clínicos de fase III, randomizados, duplo-cego, controlado por placebo (MONALEESA 2, MONALEESA 7 subgrupo IANE e MONALEESA 3) em câncer de mama metastático ou avançado RH-positivo, HER2-negativo.

A duração mediana de exposição ao tratamento com Kisqali dentre o conjunto de estudos de fase III agrupados foi 19,2 meses, com 61,7% pacientes expostos ≥ 12 meses.

Redução da dose devido a eventos adversos, independentemente de causalidade, ocorreu em 39,5% dos pacientes que receberam Kisqali nos estudos clínicos de fase III independente da combinação e foi reportada descontinuação permanente em 8,7% dos pacientes recebendo Kisqali e qualquer combinação nos estudos clínicos de fase III.

As RAMs mais comuns e as RAMs de grau 3/4 mais comuns (relatadas a uma frequência $\geq 20\%$ e $\geq 2\%$, respectivamente) no conjunto agrupado, para as quais a frequência de Kisqali mais qualquer combinação excede a frequência para placebo mais qualquer combinação foram neutropenia, infecções, náuseas, fadiga, diarreia, leucopenia, vômitos, cefaleia, constipação, alopecia, tosse, erupção cutânea, dor nas costas, anemia e testes de função hepática anormal, e neutropenia, leucopenia, testes de função hepática anormal, linfopenia, infecções, dor nas costas, anemia, fadiga, hipofosfatemia e vômitos, respectivamente.

Além disso, a segurança de Kisqali em combinação com letrozol foi avaliada em homens (n=39) em um estudo clínico multicêntrico aberto (COMPLEEMENT-1) para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado

receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo que não receberam terapia hormonal prévia para doença avançada. A duração mediana da exposição ao Kisqali foi de 20,8 meses (intervalo: 0,5 a 30,6 meses).

As reações adversas que ocorreram em homens tratados com Kisqali mais letrozol e goserelina ou leuprolida foram semelhantes à aquelas que ocorreram em mulheres tratadas com Kisqali mais terapia endócrina.

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos de fase III (Tabela 18) são listadas pela classe de órgãos do sistema MedDRA. Dentro de cada classe de órgãos do sistema, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 18 Reações adversas ao medicamento observadas nos três estudos clínicos de fase III

Reações adversas ao medicamento	Frequência
Infecções e infestações	
Infecções ¹	Muito Comum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Neutropenia	Muito Comum
Leucopenia	Muito Comum
Anemia	Muito Comum
Linfopenia	Muito Comum
Trombocitopenia	Comum
Neutropenia febril	Comum
Distúrbios oculares	
Aumento da lacrimação	Comum
Olhos secos	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Diminuição do apetite	Muito Comum
Hipocalcemia	Comum
Hipocalemia	Comum
Hipofosfatemia	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	
Dor de cabeça	Muito Comum
Tontura	Muito Comum
Vertigem	Comum
Distúrbios cardíacos	
Síncope	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Tosse	Muito Comum
Dispneia	Muito Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	
Dor nas costas	Muito Comum
Distúrbios gastrointestinais	
Náusea	Muito Comum
Diarreia	Muito Comum
Vômito	Muito Comum
Constipação	Muito Comum
Dor abdominal ²	Muito Comum
Estomatite	Muito Comum
Dispepsia	Muito Comum
Disgeusia	Comum
Distúrbios hepatobiliares	
Hepatotoxicidade ³	Comum

Doenças da pele e tecido subcutâneo	
Alopecia	Muito Comum
Erupção cutânea ⁴	Muito Comum
Prurido	Muito Comum
Pele seca	Comum
Eritema	Comum
Vitiligo	Comum
Desordens gerais e condições no local de administração	
Cansaço	Muito Comum
Edema periférico	Muito Comum
Pirexia	Muito Comum
Astenia	Muito Comum
Dor orofaríngea	Comum
Boca seca	Comum
Investigações	
Testes de função hepática anormal ⁵	Muito Comum
Aumento da creatinina sanguínea	Comum
Prolongamento do QT em eletrocardiogramas	Comum
¹ Infecções: infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório, gastroenterite, sepse (<1%). ² Dor abdominal: dor abdominal, dor abdominal superior. ³ Hepatotoxicidade: citólise hepática, lesão hepatocelular, lesão hepática induzida pelo medicamento, hepatotoxicidade, insuficiência hepática, hepatite autoimune (caso único). ⁴ Erupção cutânea: prurido, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa. ⁵ Testes de função hepática anormal: Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de bilirrubina sanguínea.	

Anormalidades laboratoriais

Anormalidades clinicamente relevantes dos valores laboratoriais hematológicos ou bioquímicos de rotina do conjunto de dados de 3 estudos de fase III agrupados são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 Anormalidades laboratoriais com base no conjunto de dados agrupados de estudos clínicos de fase III

Anormalidades laboratoriais	Frequência
Parâmetros hematológicos	
Contagem de leucócitos diminuída	Muito Comum
Contagem de neutrófilos diminuída	Muito Comum
Hemoglobina diminuída	Muito Comum
Contagem de linfócitos diminuída	Muito Comum
Contagem de plaquetas diminuída	Muito Comum
Parâmetros bioquímicos	
AST aumentada	Muito Comum
Gama GT aumentada ¹	Muito Comum
ALT aumentada	Muito Comum
Creatinina aumentada	Muito Comum
Soro de glicose diminuído	Muito Comum
Fósforo diminuído	Muito Comum
Albumina diminuída	Muito Comum
Potássio diminuído	Muito Comum
Bilirrubina aumentada	Comum
¹ Dados coletados do estudo MONALEESA-3 e do estudo MONALEESA-7. Dados baseados no tamanho da amostra N=731 para o braço de ribociclib e N=488 para o braço de placebo.	

Dados de pós - comercialização

As RAMs a seguir são derivadas da experiência pós-comercialização com Kisqali por meio de relatos de casos espontâneos e de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que são, portanto, categorizada como desconhecida.

Tabela 20 Reações adversas a medicamentos derivadas de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Reações adversas ao medicamento	Frequência
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	
Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite	Desconhecida
Desordens dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Necrólise epidérmica tóxica (NET)	Desconhecida

Descrição de reações adversas ao medicamento selecionadas

Neutropenia

A neutropenia foi a reação adversa ao medicamento mais frequentemente notificada (75,4%), e foi relatada uma diminuição da contagem de neutrófilos de grau 3 ou 4 (com base em resultados laboratoriais) em 62,0% dos pacientes que receberam Kisqali mais qualquer combinação nos estudos de fase III.

Entre os pacientes que apresentavam neutropenia de grau 2, 3 ou 4, a mediana do tempo de início foi de 17 dias, para aqueles pacientes que tiveram um evento. O tempo mediano de resolução do grau ≥ 3 (para normalização ou grau < 3) foi de 12 dias nos braços de Kisqali mais qualquer combinação após interrupção e/ou redução e/ou descontinuação do tratamento. Neutropenia febril foi relatada em cerca de 1,7% dos pacientes expostos a Kisqali nos estudos de fase III. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente a ocorrência de febre.

Com base na sua gravidade, a neutropenia foi controlada por monitoramento laboratorial, interrupção da dose e/ou modificação da dose. A descontinuação do tratamento devido à neutropenia foi baixa (0,8%) (vide seção 8. Posologia e modo de usar e 5. Precauções e advertências).

Toxicidade hepatobiliar

Nos estudos clínicos de fase III, os eventos de toxicidade hepatobiliar ocorreram em uma proporção maior de pacientes nos braços de Kisqali mais qualquer combinação em comparação com os braços do placebo mais qualquer combinação (27,3% vs. 19,6%, respectivamente), com mais eventos adversos de grau 3/4 relatados nos pacientes tratados com Kisqali mais qualquer combinação (13,2% vs. 6,1%, respectivamente). Observou-se elevações das transaminases. Os aumentos de grau 3 ou 4 de ALT (11,2% versus 1,7%) e AST (7,8% versus 2,1%) foram reportados nos braços de Kisqali e placebo, respectivamente. Os aumentos de grau 4 de ALT (2,0% versus 0,2%) e AST (1,1% versus 0,1%) foram reportados nos braços de tratamento de Kisqali mais qualquer combinação e placebo mais qualquer combinação, respectivamente. Aumentos simultâneos de ALT ou AST superiores a três vezes o limite superior normal e total da bilirrubina mais de duas vezes o limite superior do normal, com fosfatase alcalina normal, na ausência de colestase, ocorreram em 6 pacientes (4 pacientes no estudo A2301 [MONALEESA 2], cujos níveis retornaram ao normal dentro de 154 dias e 2 pacientes no estudo F2301 [MONALEESA 3], cujos níveis retornaram ao normal em 121 dias e 532 dias, respectivamente, após descontinuação de Kisqali. Não houve casos reportados no estudo E2301 (MONALEESA 7).

Foram relatadas interrupções e/ou ajustes da dose devido a eventos de toxicidade hepatobiliar em 12,3% dos pacientes tratados com Kisqali mais qualquer combinação, principalmente devido ao aumento da ALT (7,9%) e/ou da AST (7,3%). A descontinuação do tratamento com Kisqali mais qualquer combinação devido a testes anormais de função hepática ou hepatotoxicidade ocorreu em 2,4% e 0,3% dos pacientes, respectivamente (vide seção 8. Posologia e modo de usar e 5. Precauções e advertências).

Nos estudos clínicos de fase III, 70,9% (90/127) dos eventos de elevação de ALT ou AST de grau 3 ou 4 ocorreram nos primeiros 6 meses de tratamento. Entre os pacientes que apresentaram elevação de ALT/AST de grau 3 ou 4, o tempo mediano para o início foi de 92 dias para os braços de Kisqali mais qualquer combinação. O tempo mediano de resolução (para normalização ou grau ≤ 2) foi de 21 dias nos braços de Kisqali mais qualquer combinação.

Prolongamento do QT

Nos estudos clínicos de fase III, 9,3% dos pacientes dos braços de Kisqali mais qualquer combinação e 3,5% dos braços placebo mais qualquer combinação tiveram pelo menos um evento de prolongamento do intervalo QT (incluindo ECG com prolongamento QT e síncope). A revisão dos dados do ECG mostrou que 15 pacientes (1,4%) apresentou valores de QTcF > 500 ms após a linha basal, e 61 pacientes (5,8%) tiveram um aumento > 60 ms da

linha basal nos intervalos QTcF. Não foram relatados casos de torsade de pointes. As interrupções / ajustes da dose foram relatados em 2,9% de pacientes tratados com Kisqali mais qualquer combinação devido ao eletrocardiograma de intervalo QT prolongado e síncope.

A análise dos dados de ECG mostrou 55 pacientes (5,2%) e 12 pacientes (1,5%) com pelo menos um intervalo QTcF > 480 ms pós-basal para os braços de Kisqali mais qualquer combinação e os braços de placebo mais qualquer combinação, respectivamente. Entre os pacientes que tiveram prolongamento do intervalo QTcF > 480 ms, o tempo mediano de início foi de 15 dias independente da combinação e estas alterações foram reversíveis com interrupção da dose e/ou ajuste da dose (vide seção 8. Posologia e modo de usar e 5. Precauções e advertências e Propriedades farmacocinéticas).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Existe apenas experiência limitada com casos relatados de superdosagem com Kisqali. No caso de uma overdose, sintomas como náuseas e vômitos podem ocorrer. Além disso, pode ocorrer toxicidade hematológica (por exemplo, neutropenia, trombocitopenia) e possível prolongamento do QTc. Os cuidados gerais de suporte devem ser iniciados em todos os casos de superdosagem, conforme necessário.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1157

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - Sao Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.- Cingapura ou Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Ljubljana – Eslovênia. (vide cartucho).

Embalado por: Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr - Alemanha ou Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça ou Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Ljubljana - Eslovênia. (vide cartucho).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

® = Marca registrada em nome da Novartis AG, Basileia, Suíça.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/01/2024.



SmPC v2.0 (inicial)

CDS 27.03.23

NA

VPS12

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/11/2018	1062030/18-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2017	0506573/17-3	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	30/07/2018	NA	VP1	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							NA	VPS1	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
17/01/2019	0049600/19-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2018	0859734/18-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24/12/2018	<ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP2	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							<ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de usar - Reações Adversas - Superdose 	VPS2	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
06/11/2019	3054380/19-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2019	3054380/19-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2019	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP3	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							<ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de usar - Reações Adversas 	VPS3	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63

06/12/2019	3373521192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2019	3373521192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2019	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP4	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS4	
							- Advertências e Precauções		
							- Posologia e Modo de usar		
							- Reações Adversas		
27/01/2021	0352514217	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	0352514217	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	- NA	VP4	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
							- Características Farmacológicas	VPS5	
							- Advertências e Precauções		
							- Reações Adversas		
23/04/2021	1556807215	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/06/2019	0565946/19-9	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	29/03/2021	- NA	VP4	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
							- Resultados de Eficácia	VPS6	
							- Características Farmacológicas		
							- Advertências e Precauções		
							- Interações Medicamentosas		
							- Posologia e Modo de usar		
							- Reações Adversas		
08/02/2022	0481422226	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2022	0481422226	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2022	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP5	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
							- Resultados de Eficácia	VPS7	
							- Características Farmacológicas		
							- Advertências e Precauções		
							- Reações Adversas		
08/06/2022	4273535220	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	08/06/2022	4273535220	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	08/06/2022	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21 200 MG COM REV CT BL

		publicação no Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12		- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS8	AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
24/08/2022	4604154228	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/07/2022	4460254225	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	-	- Dizeres legais	VP7	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							- Dizeres legais	VPS9	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
22/11/2022	4969431221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2022	1571167/22-6	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	24/10/2022	- Para que este medicamento é indicado?	VP8	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							- Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS10	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
28/04/2023	0427265/23-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2023	0427265/23-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2023	- NA	VP8	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas	VPS11	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
24/01/2024	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/01/2024	0047923/24-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	15/01/2024	- Dizeres Legais - Mudanças administrativa	VP9	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							- Dizeres Legais - Mudanças administrativa	VPS12	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63