

**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, 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.

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 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 significativo.

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 ribociclibe mais letrozol estavam livres de progressão aos 24 meses em comparação com 35,9% no braço de placebo mais letrozol.

Não houve diferenças estatisticamente relevantes na sobrevida global (SG) entre o braço de Kisqali mais letrozol e o braço de placebo mais letrozol (RR 0,746 [IC de 95% 0,517, 1,078]). Os dados de SG permanecem imaturos.

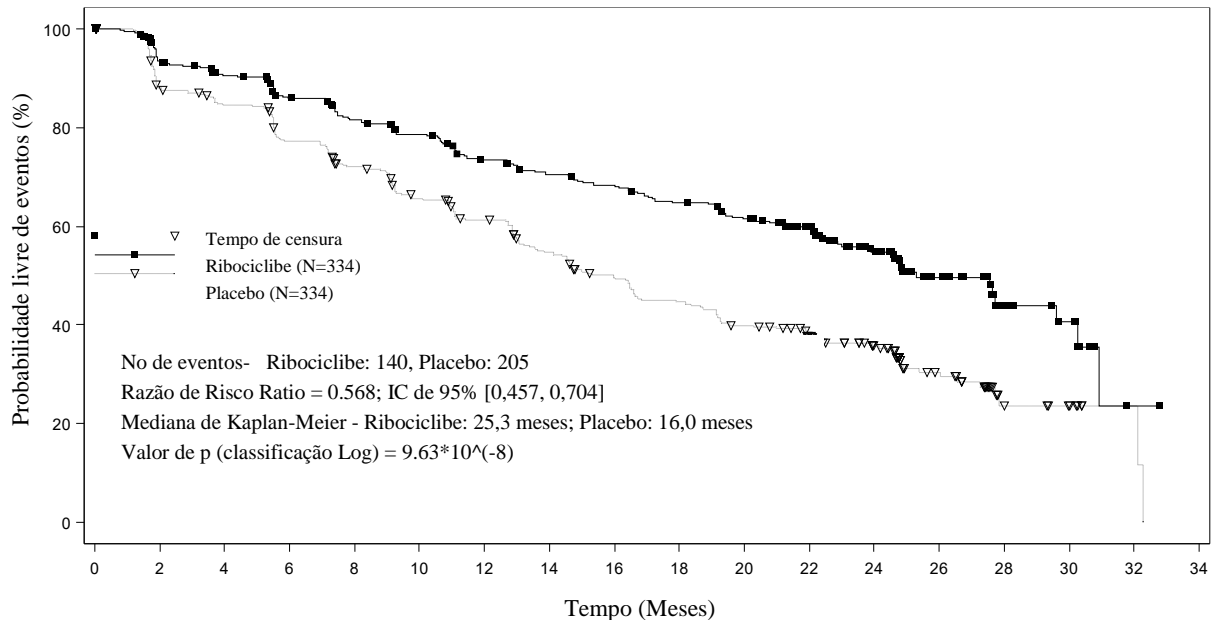
**Tabela 1 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (SLP) com base na avaliação radiológica do investigador (corte de 02 de janeiro de 2017)**

	<b>Análise atualizada (corte de 02 de janeiro de 2017)</b>	
	<b>Kisqali mais letrozol</b>	<b>Placebo mais letrozol</b>
	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
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 <sup>a</sup>	9,63 × 10 <sup>-8</sup>	

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

<sup>a</sup>O 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 Janeiro 2017)



	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 de janeiro de 2017)**

Análise	Kisqali + letrozol (%, IC de 95%)	Placebo + letrozol (%, IC de 95%)	valor P <sup>c</sup>
<b>Conjunto de análise completa</b>	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>	
<b>Taxa de resposta global<sup>a</sup></b>	42,5 (37,2, 47,8)	28,7 (23,9, 33,6)	9,18 × 10 <sup>-5</sup>
<b>Taxa de benefícios clínicos<sup>b</sup></b>	79,9 (75,6, 84,2)	73,1 (68,3, 77,8)	0,018
<b>Pacientes com doença mensurável</b>	<b>N = 257</b>	<b>N = 245</b>	
<b>Taxa de resposta global<sup>a</sup></b>	54,5 (48,4, 60,6)	38,8 (32,7, 44,9)	2,54 × 10 <sup>-4</sup>
<b>Taxa de benefícios clínicos<sup>b</sup></b>	80,2 (75,3, 85,0)	71,8 (66,2, 77,5)	0,018
<sup>a</sup> TRG: Taxa de resposta global = proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial <sup>b</sup> TBC: Taxa de benefício clínico = proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta incompleta / doença não progressiva ≥24 semanas) <sup>c</sup> Valores P são obtidos a partir do teste qui-quadrado unilateral de Cochran-Mantel-Haenszel			

#### **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 and 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. Antes de entrar no estudo, dos 672 pacientes, 14% dos pacientes receberam quimioterapia prévia para doença metastática, 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.

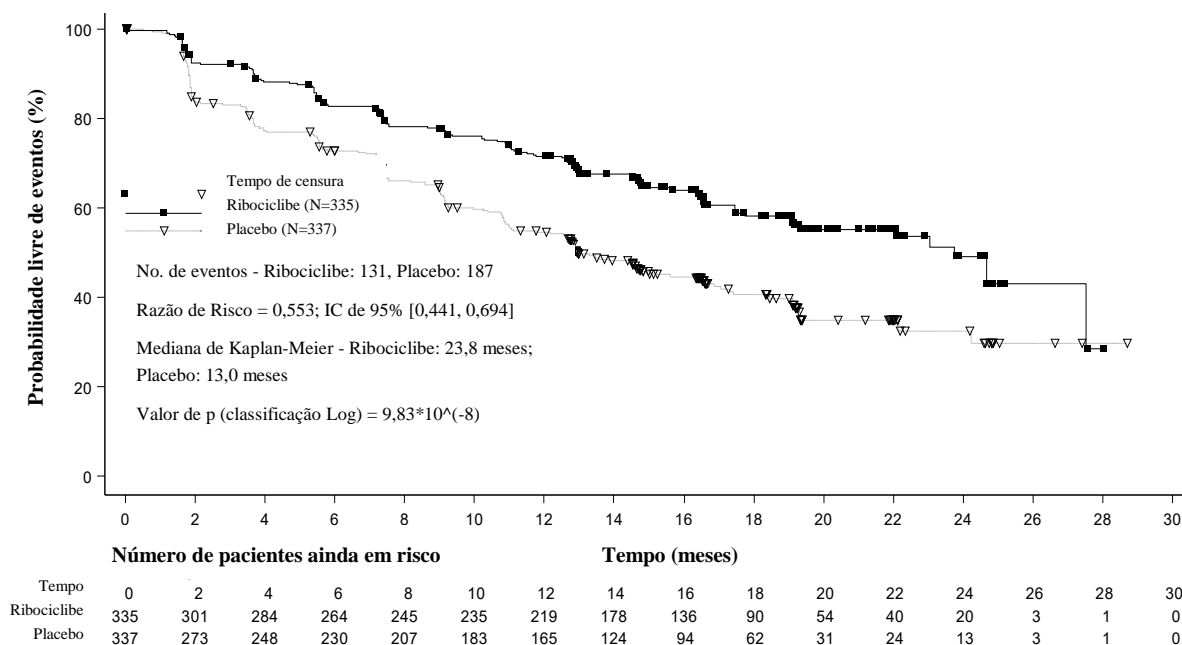
O estudo atingiu o desfecho primário na análise primária conduzida após 318 eventos de sobrevida livre de progressão (SLP) baseados na avaliação do investigador usando critérios RECIST v 1.1 no grupo de análise completa (todos os pacientes randomizados). Os resultados de eficácia primária foram suportados 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 2.

**Figura 2** MONALEESA-7 – Curva de Kaplan-Meier da SLP na população total com base na avaliação do investigador



Os resultados para SLP baseados na avaliação radiológica central independente cega de um subgrupo selecionado randomicamente de aproximadamente 40% dos pacientes randomizados suportaram os resultados de eficácia primária com base na avaliação do investigador (razão de risco de 0,427; IC de 95%: 0,288, 0,633).

No momento da análise primária de SLP, os dados de sobrevida global não estavam maduros com 89 (35%) eventos (N=252, RR 0,916 [IC de 95%: 0,601, 1,396]).

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). 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.

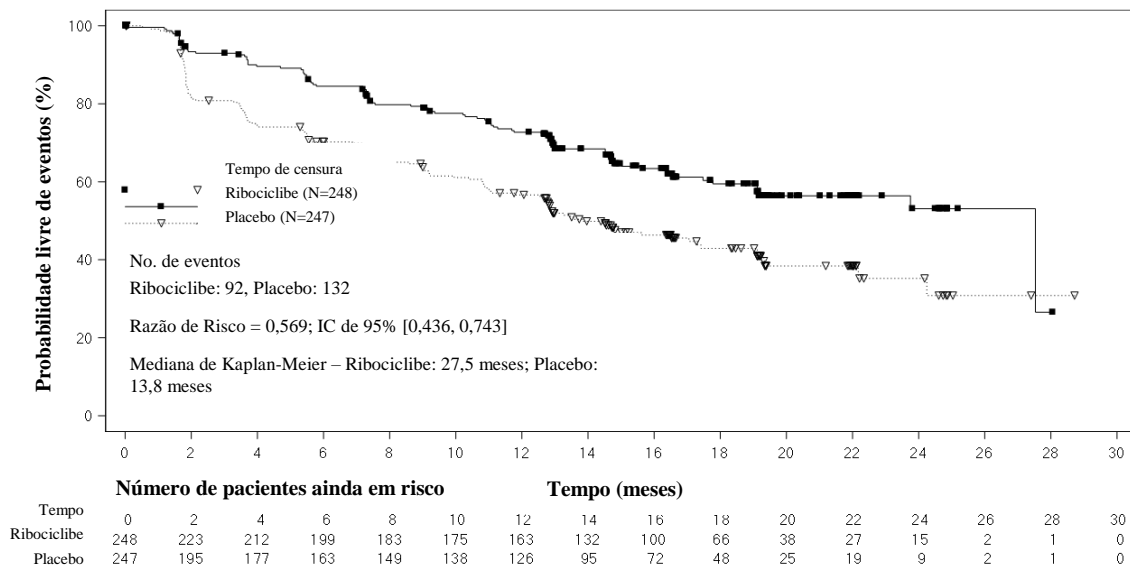
A adição de Kisqali a IANE/tamoxifeno resultou em TTD tardio no escore da escala de saúde global EORTC QLQ C30 comparado com placebo mais tamoxifeno ou IANE (mediana não estimável versus 21,2 meses; RR de 0,699 [IC de 95%: 0,533,916]; p=0,004).

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 3 e as curvas de Kaplan Meier para SLP são fornecidas na Figura 3.

**Tabela 3 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (SLP) em pacientes que receberam IANE**

	<b>Kisqali mais IANE mais goserrelina N=248</b>	<b>Placebo mais IANE mais goserrelina N=247</b>
<b>Sobrevida livre de progressão<sup>a</sup></b>		
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.		
<sup>a</sup> – SLP baseada na avaliação radiológica do investigador		

**Figura 3 MONALEESA-7 – Curva de Kaplan-Meier de SLP baseada na avaliação do investigador em pacientes que receberam IANE**



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 4.

**Tabela 4 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (TRG, TBC) baseada na avaliação do investigador em pacientes que receberam IANE**

Análise	Kisqali mais IANE mais goserrelina (% , IC de 95%)	Placebo mais IANE mais goserrelina (% , IC de 95%)
<b>Grupo de análise completa</b>	<b>N=248</b>	<b>N=247</b>
<b>Taxa de resposta global (TRG)<sup>a</sup></b>	39,1 (33,0, 45,2)	29,1 (23,5, 34,8)
<b>Taxa de benefício clínico (TBC)<sup>b</sup></b>	80,2 (75,3, 85,2)	67,2 (61,4, 73,1)
<b>Pacientes com doença mensurável</b>	<b>N=192</b>	<b>N=199</b>
<b>Taxa de resposta global<sup>a</sup></b>	50,5 (43,4, 57,6)	36,2 (29,5, 42,9)
<b>Taxa de benefício clínico<sup>b</sup></b>	81,8 (76,3, 87,2)	63,8 (57,1, 70,5)
<sup>a</sup> TRG: proporção de pacientes com resposta completa mais resposta + resposta parcial		
<sup>b</sup> TBC: proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial + (doença estável ou resposta não completa / doença não progressiva $\geq 24$ 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.

### **Estudo CLEE011F2301 (MONALEESA 3)**

Kisqali foi avaliado em um estudo clínico fase III, ranzomizado, 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%)]). 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% do 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.

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). 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 20,4 meses.

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  $p$   $4.1 \times 10^{-7}$ ), 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.

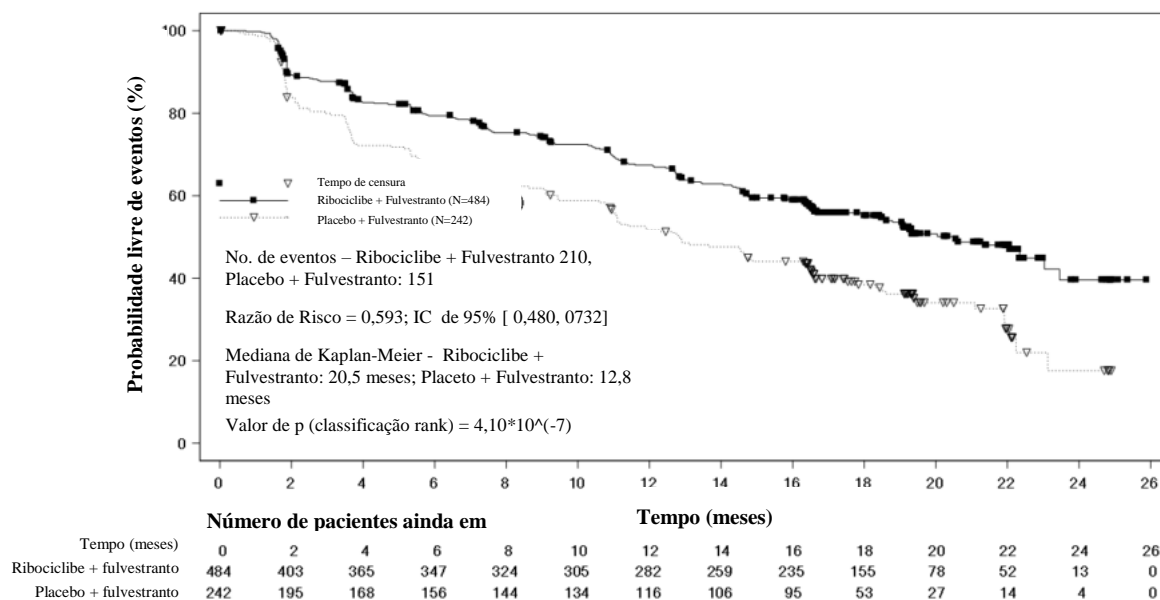
A distribuição de SLP está resumida na Tabela 5 e na curva de Kaplan Meier para SLP na Figura 4.

**Tabela 5** MONALEESA-3 – Resultados de eficácia (SLP) baseada na avaliação do radiológica do investigador

	<b>Kisqali mais fulvestranto</b> N=484	<b>Placebo mais fulvestranto</b> N=242
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
SLP mediana [meses] (IC de 95%)	20,5 (18,5 – 23,5)	12,8 (10,9 – 16,3)
Razão de risco (IC de 95%)	0,593 (0,480 to 0,732)	
Valor de $p^a$	0,0000410	
IC= intervalo de confiança; N=número de pacientes; NE = Não estimável.		
<sup>a</sup> Valor de $p$ é obtido a partir do teste de classificação de log estratificado unilateral.		



**Figura 4 MONALEESA-3 – Curva de Kaplan-Meier de SLP baseada na avaliação do investigador**



Os resultados para SLP baseados na avaliação radiológica central independente cega de um subgrupo randomicamente selecionado de aproximadamente 40% dos pacientes randomizados suportaram os resultados de eficácia primária com base na avaliação do investigador (razão de risco de 0,492; IC de 95%: 0,345, 0,703).

No momento da análise primária de SLP, os dados de sobrevida global não estavam maduros com 120 (34%) eventos (N=351, RR 0,670; [IC de 95%: 0,465, 0,964]).

A mediana de tempo para resposta não foi atingido tanto para o braço de Kisqali mais fulvestranto quanto para o braço de placebo mais fulvestranto, e a probabilidade de ter uma resposta por 6 meses foi 26,6% (IC de 95%: 22,7, 31,0) no braço de Kisqali mais fulvestranto e 16,2% (IC de 95%: 12,0, 21,6) no braço de placebo mais fulvestranto, indicando que uma maior proporção de pacientes obteve benefícios anteriores no braço de Kisqali mais fulvestranto.

A duração mediana de resposta não foi atingida (IC de 95%: 16,1, NE) tanto no braço de Kisqali mais fulvestranto quanto no braço de placebo mais fulvestranto (IC de 95%: 13,8, NE). Entre os pacientes com resposta completa confirmada ou resposta parcial, a probabilidade de progressão subsequente foi 21,7% (IC de 95%: 15,5, 30,0) no braço de Kisqali mais fulvestranto e 25,2% (IC de 95%: 15,1, 40,2) no braço de placebo mais fulvestranto aos 12 meses.

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).

Os resultados de eficácia para a taxa de resposta global (TRG) e taxa de benefício clínico (TBC) pela avaliação do investigador baseadas no RECIST v 1.1 são fornecidas na Tabela 6.

**Tabela 6 MONALEESA-3 – Resultados de eficácia (TRG, TBC) baseados na avaliação do investigador**

Análise	Kisqali mais fulvestranto (%, IC de 95%)	Placebo mais fulvestranto (%, IC de 95%)	Valor de p <sup>c</sup>
<b>Grupo de análise completa</b>	<b>N=484</b>	<b>N=242</b>	
<b>Taxa de resposta global (TRG)<sup>a</sup></b>	32,4 (28,3 , 36,6)	21,5 (16,3 , 26,7)	0,000912
<b>Taxa de benefício clínico (TBC)<sup>b</sup></b>	70,2 (66,2 , 74,3)	62,8 (56,7 , 68,9)	0,020
<b>Pacientes com doença mensurável</b>	<b>N=379</b>	<b>N=181</b>	
<b>Taxa de resposta global<sup>a</sup></b>	40,9 (35,9 , 45,8)	28,7 (22,1 , 35,3)	0,003
<b>Taxa de benefício clínico<sup>b</sup></b>	69,4 (64,8 , 74,0).	59,7 (52,5 , 66,8)	0,015
<sup>a</sup> TRG: proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial			
<sup>b</sup> TBC: proporção de pacientes com resposta completa + resposta parcial + (doença estável ou resposta não completa/doença não progressiva $\geq 24$ semanas)			

No subgrupo de pacientes sem tratamento prévio no contexto da doença avançada/metastática, a razão de risco foi de 0,577 (IC de 95%: 0,415, 0,802), com uma SLP mediana não alcançada no braço de Kisqali e 18,3 meses (IC de 95%: 14,8, 23,1) no braço do placebo.

No subgrupo de pacientes que receberam até uma linha de tratamento para doença avançada/metastática, a razão de risco foi de 0,565 (IC de 95%: 0,428, 0,744), com uma SLP mediana de 14,6 meses (IC de 95%: 12,5, 18,5) e 9,1 meses (IC de 95%: 6,1, 11,1) nos braços de Kisqali e placebo, respectivamente.

As razões de risco baseadas na análise de subgrupo pré-especificada de pacientes tratados com Kisqali mais fulvestranto mostraram benefícios consistentes entre os diferentes subgrupos incluindo idade, tratamento prévio (precoce ou avançado), quimioterapia adjuvante/neoadjuvante prévia ou terapias hormonais, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática óssea somente.

### 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.

---

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** inibidores da proteína quinase. **Código ATC:** L01XE42

#### **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 ribociclibe. Os órgãos alvo associados à ação farmacológica do ribociclibe 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 ribociclibe 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 ribociclibe é um inibidor seletivo da quinase dependente de ciclina (CDK) 4 e 6, resultando em valores de inibição de 50% ( $IC_{50}$ ) de 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039  $\mu$ M (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 ribociclibe 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 ribociclibe 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 ribociclibe 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 xenoinxertos 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 ECG 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 QTcF em relação à linha basal para Kisqali 600 mg em combinação com IANE

---

ou fulvestranto foi de 22,0 msec (IC de 90%: 20,56, 23,44) e 23,7 msec (IC de 90%: 22,31, 25,08), respectivamente. Na  $C_{m\acute{a}x}$  mediana geométrica em estado estacionário comparado a 34,7 msec (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 variando 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  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) após a administração oral de ribociclibe foi entre 1 e 4 horas. O ribociclibe apresentou aumentos ligeiramente excessivos na exposição ( $C_{m\acute{a}x}$  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 [<sup>14</sup>C] 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 metabólitos 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 metabólitos circulantes incluíram o metabólito 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 metabólitos 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 metabólito LEQ803 foi um metabólito significativo nas excreções e representou aproximadamente 13,9% e 3,74% da dose administrada nas fezes e urina, respectivamente. Muitos outros metabólitos 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.

Ribociclib 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 [<sup>14</sup>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<sub>máx</sub> 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**

Com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 77 pacientes com função renal normal (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 76 pacientes com insuficiência renal leve (eGFR 60 a < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 35 pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), insuficiência renal leve e moderada não tiveram qualquer efeito na exposição de ribociclibe. A farmacocinética de ribociclibe em pacientes com insuficiência renal grave não foi estudada.

##### **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]: 1,50 para C<sub>máx</sub>, 1,32 para ASC<sub>inf</sub>) e grave (GMR: 1,34 para C<sub>máx</sub> e 1,29 para ASC<sub>inf</sub>). 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.

#### **Uso geriátrico**

Dos 334 pacientes que receberam Kisqali no primeiro estudo fase III (MONALEESA 2, no braço de ribociclibe mais letrozol), 150 pacientes (44,9%) tinham  $\geq$ 65 anos de idade e 35 pacientes (10,5%) tinham  $\geq$ 75 anos de idade. Dos 484 pacientes que receberam Kisqali em outro estudo fase III (MONALEESA 3, no braço de ribociclibe mais fulvestranto), 226 pacientes (46,7%) tinham  $\geq$ 65 anos de idade e 65 pacientes (13,4%) tinham  $\geq$ 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 2 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 3 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  $\geq 3$  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 QTcF inferiores a 450 msec. 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 QTc. Isso inclui pacientes:

- com síndrome de QT longo;
- com doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias;

- com 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 4 (vide seção 8. Posologia e modo de usar, 9. Reações adversas e Propriedades farmacocinéticas).

No estudo E2301 (MONALEESA 7), o aumento médio observado de QTcF a partir da linha de base foi aproximadamente 10 msec maior no subgrupo de tamoxifeno mais placebo comparado com o subgrupo de inibidor de aromatase não esteroideal (IANE) mais placebo, sugerindo que o tamoxifeno sozinho teve um efeito de prolongamento QTcF que pode contribuir para os valores de QTcF observados no grupo Kisqali mais tamoxifeno. No braço do placebo, um aumento do intervalo QTcF > 60 msec 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.

#### **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 ribociclib 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.

### **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 metabólitos 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.

**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.**

#### **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<sub>inf</sub>) e a concentração máxima (C<sub>máx</sub>) em indivíduos saudáveis 3,2 e 1,7 vezes, respectivamente, em comparação a uma dose única de 400 mg de ribociclibe administrada isoladamente. C<sub>máx</sub> e ASC<sub>last</sub> 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).

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 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>inf</sub> e C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> de LEQ803 aumentou 1,7 vezes e ASC<sub>inf</sub> diminuiu 27%, respectivamente. O uso concomitante de indutores potentes de CYP3A pode, portanto, levar a uma diminuição da exposição e

---

consequentemente 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<sub>máx</sub> 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, consequentemente, 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 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, disopiramida, 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 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 7.

**Tabela 7 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 8, 9, 10 e 11 resumem as recomendações para a interrupção, redução ou descontinuação da dose de Kisqali no manejo de RAMs específicas. 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 8 Manejo e modificação da dose – Neutropenia**

	<b>Grau 1 ou 2*</b> (CAN 1000/mm <sup>3</sup> - ≤LIN)	<b>Grau 3*</b> (CAN 500 - < 1000/mm <sup>3</sup> )	<b>Grau 3* neutropenia febril**</b>	<b>Grau 4*</b> (CAN < 500/mm <sup>3</sup> )
<b>Neutropenia</b>	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 9 Manejo e modificação da dose - Toxicidade hepatobiliar**

	<b>Grau 1*</b> (> LSN – 3 x LSN)	<b>Grau 2*</b> (> 3 a 5 x LSN)	<b>Grau 3*</b> (> 5 a 20 x LSN)	<b>Grau 4*</b> (> 20 x LSN)
<b>Elevações de AST e/ou ALT a partir da linha basal**sem aumento da bilirrubina total acima de 2 x LSN</b>	Não é necessário ajuste de dose.	Linha basal a < grau 2: Interromper a dose até a recuperação para ≤ 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.	Interromper a dose de Kisqali até a recuperação para ≤ 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.
		Linha basal a grau 2:  Não interromper a dose.		

<b>As elevações combinadas de AST e/ou ALT juntamente com o aumento da bilirrubina total, na ausência de colestase</b>	Se os pacientes desenvolverem ALT e/ou AST > 3x LSN juntamente com bilirrubina total > 2x LSN independentemente do grau de linha basal, descontinuar Kisqali.
<p>*Classificação de acordo com a versão 4.03 do CTCAE (CTCAE = critérios de terminologia comum para eventos adversos)</p> <p>**Linha basal = antes do início do tratamento.</p> <p>LSN = limite superior do normal</p>	

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 10                      Manejo e modificação da dose - Prolongamento do QT**

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

**Tabela 11 Manejo e modificação da dose - Outras toxicidades\***

<b>Outras toxicidades</b>	<b>Grau 1 ou 2**</b>	<b>Grau 3**</b>	<b>Grau 4**</b>
	Não é necessário ajuste de dose. Iniciar o tratamento médico apropriado e monitorar conforme clinicamente indicado.	Interrupção da dose até recuperação ao grau $\leq 1$ , 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 e prolongamento do intervalo QT.			
** 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 do inibidor da CYP3A4 (vide seção 5. Precauções e advertências, 6. Interações medicamentosas e Propriedades farmacocinéticas).

#### **Populações especiais**

##### **Insuficiência renal**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide seção Propriedades farmacocinéticas). Deve-se ter precaução com pacientes com insuficiência renal grave, com monitoramento rigoroso dos sinais de toxicidade, uma vez que não existe experiência com Kisqali nesta população (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 fulvestranto) 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 16,5 meses, com 61,7% pacientes expostos  $\geq 12$  meses.

Redução da dose devido a eventos adversos, independentemente de causalidade, ocorreu em 37,3 % dos pacientes que receberam Kisqali nos estudos clínicos de fase III independente da combinação e foi reportada descontinuação permanente em 7,0 % 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 infecções, neutropenia, leucopenia, cefaleia, tosse, náuseas, fadiga, diarreia, vômitos, constipação, alopecia e erupção cutânea, e infecções, neutropenia, leucopenia, anemia, testes de função hepática anormal, linfopenia, hipofosfatemia e vômitos, respectivamente.

#### **Resumo tabulado das reações adversas**

As reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos de fase III (Tabela 12) 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 12 Reações adversas ao medicamento observadas nos três estudos clínicos de fase III**

<b>Reações adversas ao medicamento</b>	<b>Frequência</b>
<b>Infecções e infestações</b>	
Infecções <sup>1</sup>	Muito Comum
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>	
Neutropenia	Muito Comum
Leucopenia	Muito Comum
Anemia	Muito Comum
Linfopenia	Comum
Trombocitopenia	Comum
Neutropenia febril	Comum
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
Diminuição do apetite	Muito Comum
Hipocalcemia	Comum
Hipocalemia	Comum
Hipofosfatemia	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Dor de cabeça	Muito Comum
Tontura	Muito Comum
Vertigem	Comum
<b>Distúrbios oculares</b>	
Aumento da lacrimação	Comum
Olhos secos	Comum
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Síncope	Comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	
Dispneia	Muito Comum
Tosse	Muito Comum
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Náusea	Muito Comum
Diarreia	Muito Comum
Vômito	Muito Comum
Constipação	Muito Comum
Estomatite	Muito Comum
Dor abdominal <sup>2</sup>	Muito Comum
Disgeusia	Comum
Dispepsia	Comum
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Hepatotoxicidade <sup>3</sup>	Comum
<b>Doenças da pele e tecido subcutâneo</b>	
Alopecia	Muito Comum
Erupção cutânea <sup>4</sup>	Muito Comum
Prurido	Muito Comum
Eritema	Comum
Pele seca	Comum
Vitiligo	Comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos</b>	
Dor nas costas	Muito Comum

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

### **Descrição de reações adversas ao medicamento selecionadas**

#### **Neutropenia**

A neutropenia foi a reação adversa ao medicamento mais frequentemente notificada (73,7 %), e foi relatada uma diminuição da contagem de neutrófilos de grau 3 ou 4 (com base em resultados laboratoriais) em 58,6% 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 16 dias, para aqueles pacientes que tiveram um evento. O tempo mediano de resolução do grau  $\geq 3$  (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 1,4% 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 (23,2 % vs. 16,5%, respectivamente), com mais eventos adversos de grau 3/4 relatados nos pacientes tratados com Kisqali mais qualquer combinação (11,4% vs. 5,4%, respectivamente). Observou-se elevações das transaminases. Os aumentos de grau 3 ou 4 de ALT (9,7% versus 1,5%) e AST (6,7% versus 2,1%) foram reportados nos braços de Kisqali e placebo, 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 10,4% dos pacientes tratados com Kisqali mais qualquer combinação, principalmente devido ao aumento da ALT (6,9%) e/ou da AST (6,1%). A descontinuação do tratamento com Kisqali mais qualquer combinação devido a testes anormais de função hepática ou hepatotoxicidade ocorreu em 2,3% e 0,4% dos pacientes,

respectivamente (vide seção 8. Posologia e modo de usar e 5. Precauções e advertências).

Nos estudos clínicos de fase III, 83,2% (89/107) 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 85 dias para os braços de Kisqali mais qualquer combinação. O tempo mediano de resolução (para normalização ou grau  $\leq 2$ ) foi de 22 dias nos braços de Kisqali mais qualquer combinação.

#### **Prolongamento do QT**

Nos estudos clínicos de fase III, 8,4% dos pacientes dos braços de Kisqali mais qualquer combinação e 3,2% 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 14 pacientes (1,3%) apresentou valores de QTcF  $> 500$  msec após a linha basal, e 59 pacientes (5,6%) tiveram um aumento  $> 60$  msec da linha basal nos intervalos QTcF. Não foram relatados casos de torsade de pointes. As interrupções / ajustes da dose foram relatados em 2,3% de pacientes tratados com Kisqali mais qualquer combinação devido ao eletrocardiograma de QT prolongado e síncope.

A análise dos dados de ECG mostrou 52 pacientes (4,9%) e 11 paciente (1,4%) com pelo menos um QTcF  $> 480$  msec pós-basal para os braços de Kisqali mais qualquer combinação e o braços de placebo mais qualquer combinação, respectivamente. Entre os pacientes que tiveram prolongamento QTcF  $> 480$  msec, o tempo mediano de início foi de 15 dias independente da combinação e estas alterações foram reversíveis com interrupção da dose e/ou redução 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 de Notificação de Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou na Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **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

**Embalado por:** Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr - Alemanha

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

<sup>TM</sup> = Marca depositada em nome da Novartis AG, Basileia, Suíça.



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/12/2018.**

SmPC  
v2.0  
VPS2