

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrKISQALI<sup>MC</sup>**  
(comprimés de ribociclib)

Ribociclib à 200 mg (sous forme de succinate de ribociclib)

Inhibiteur de protéine kinase, L01XE42

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval QC H9S 1A9

Date de préparation :  
5 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 220948

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	26
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	30
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>32</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	43
TOXICOLOGIE .....	45
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LEMÉDICAMENT.....</b>	<b>56</b>

Pr **KISQALI**<sup>MC</sup>  
(comprimés de ribociclib)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimé de ribociclib dosé à 200 mg (sous forme de succinate de ribociclib)	Ingrédients non médicinaux sans importance sur le plan clinique. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

KISQALI<sup>MC</sup> (comprimés de ribociclib) est indiqué :

- en association avec le létrozole pour le traitement endocrinien de première intention du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant des récepteurs hormonaux (RH<sup>+</sup>), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2<sup>-</sup>), chez la femme ménopausée.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Des 334 patientes qui ont reçu KISQALI en association avec le létrozole dans le cadre de l'étude déterminante de phase III, 150 (44,9 %) avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de KISQALI entre les patientes de moins de 65 ans et celles de 65 ans et plus.

**Enfants (≤ 18 ans) :**

L'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été établies chez l'enfant, et il existe peu de données sur ce type de patient.

## CONTRE-INDICATIONS

- Patientes qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient qui le compose. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Patientes atteintes d'un syndrome du QT long congénital non traité, dont l'intervalle QTcF initial est  $\geq 450$  ms ou qui sont exposées à un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Allongement de l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Manifestations de toxicité hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Neutropénie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- KISQALI (comprimés de ribociclib) doit être administré par des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation des agents antinéoplasiques

## Fonction cardiovasculaire

### Allongement de l'intervalle QT

KISQALI a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration, l'allongement moyen par rapport au départ s'établissant à environ 19,6 ms (IC à 90 % : 18,0, 21,2) durant le traitement à l'état d'équilibre, 2 heures après l'administration de la dose au 15<sup>e</sup> jour de l'étude clinique de phase III (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Un cas de mort subite (0,3 %) est survenu durant le traitement par KISQALI en association avec le létrozole au cours de l'étude clinique de phase III, chez une patiente présentant un allongement de l'intervalle QT de grade 2 et une hypokaliémie de grade 3. Une syncope est survenue chez 9 patientes (2,7 %) du groupe recevant KISQALI et le létrozole comparativement à 3 patientes (0,9 %) du groupe recevant le placebo et le létrozole. Durant l'étude clinique de phase III, l'intervalle QTcF s'était allongé au point de dépasser 500 ms chez 1 patiente (0,3 %) et il s'était allongé de plus de 60 ms chez 9 autres (2,7 %) depuis le début de l'étude. Au cours de cette étude, des ECG à l'état d'équilibre ont été réalisées seulement au 15<sup>e</sup> jour du premier cycle.

Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. La torsade de pointes est une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'importance de l'allongement de l'intervalle QTc causé par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer la mort subite d'origine cardiaque.

Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants : le sexe féminin, l'âge  $\geq 65$  ans, l'allongement de l'intervalle QTc initial, la présence de variantes génétiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou des protéines régulatrices, en particulier celles associées au syndrome du QT long congénital, des antécédents

familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans, la présence d'une cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie ou trouble de la conduction), des antécédents d'arythmies, des déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des troubles entraînant des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles de l'alimentation), la bradycardie, des événements neurologiques aigus (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien), le diabète et la neuropathie autonome.

Le traitement par KISQALI est contre-indiqué chez les patientes atteintes d'un syndrome du QT long congénital, celles qui présentent un allongement de l'intervalle QTc au départ et les patientes exposées à un risque d'allongement de l'intervalle QTc (p. ex., les patientes atteintes d'une cardiopathie non maîtrisée ou grave, y compris, sans s'y limiter, l'infarctus du myocarde récent, l'insuffisance cardiaque congestive, l'angine instable ou la bradyarythmie). Il faut éviter d'administrer KISQALI aux patientes qui présentent une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie non corrigées. Il importe de corriger l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie avant l'amorce ou la poursuite du traitement par KISQALI.

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre KISQALI à des patientes chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes lorsqu'elles sont traitées par un médicament qui allonge l'intervalle QTc.

Il convient d'effectuer une électrocardiographie (ECG) avant d'entreprendre le traitement par KISQALI et de le répéter environ 14 jours après le début du premier cycle de traitement, au début du deuxième cycle, à intervalles réguliers durant le traitement alors que l'état d'équilibre est atteint (autour du 14<sup>e</sup> jour du cycle) et aussi souvent que l'état clinique le justifie. On s'attend que l'allongement de l'intervalle QTc soit maximal du 8<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour du cycle de 28 jours. Le dosage des électrolytes sériques est de mise avant l'amorce du traitement par KISQALI, à intervalles réguliers durant les cycles suivants et chaque fois que l'état clinique le justifie.

Une surveillance plus fréquente des paramètres électrographiques et des taux sériques d'électrolytes peut être requise selon les facteurs de risque que présentent les patientes et en présence d'un allongement de l'intervalle QTc ou d'un déséquilibre électrolytique (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Éviter d'employer KISQALI avec des produits médicinaux reconnus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants de la CYP3A, sous peine de causer un allongement de l'intervalle QTcF (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il faut faire preuve de prudence lors de l'emploi de KISQALI en association avec des agents réputés causer de la bradycardie (p. ex., bêtabloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, clonidine et digoxine).

Selon l'importance de l'allongement de l'intervalle QT observé durant le traitement, il peut être nécessaire de réduire la dose administrée, de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 6 intitulé Modification de la dose en cas d'allongement de l'intervalle QT (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **EFFETS INDÉSIRABLES** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Les professionnels de la santé qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QTc doivent conseiller leurs patientes à propos de la nature et des conséquences des altérations électrocardiographiques, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et de toute autre information pertinente concernant l'utilisation du médicament. Il faut conseiller à la patiente d'informer immédiatement son médecin si elle ressent un nouveau malaise ou une nouvelle douleur à la poitrine, un changement de fréquence cardiaque, des palpitations, des étourdissements ou une sensation de tête légère, si elle s'évanouit ou si elle commence à prendre de nouveaux médicaments ou modifie un traitement médicamenteux en cours.

### **Manifestations thromboemboliques**

Dans l'étude déterminante de phase III, des manifestations thromboemboliques sont survenues chez 9 patientes (2,7 %) du groupe traité par KISQALI en association avec le létrozole, par rapport à 3 patientes (0,9 %) du groupe recevant le placebo et le létrozole. Une embolie pulmonaire a été signalée chez 4 patientes (1,2 %) du groupe KISQALI-létrozole et 1 patiente (0,3 %) du groupe placebo-létrozole.

Les patientes exposées à un risque de manifestations thromboemboliques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite durant le traitement par KISQALI.

### **Système hématopoïétique**

#### **Neutropénie**

La neutropénie a été l'effet indésirable rapporté le plus souvent (74,3 %), et une baisse de grade 3 ou 4 du nombre de granulocytes neutrophiles selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (objectivée en laboratoire) a été rapportée chez 59,6 % des patientes qui recevaient KISQALI avec le létrozole durant l'étude clinique de phase III.

Dans les cas de neutropénie de grade 2, 3 ou 4, la période médiane avant la survenue de cet effet indésirable a été de 16 jours. Dans le groupe recevant KISQALI avec le létrozole, il s'est écoulé une période médiane de 15 jours avant que les cas de neutropénie de grade 3 ou plus élevé se résolvent (normalisation ou passage au grade 2 ou moins élevé). La gravité de la neutropénie est liée à la concentration du produit. On a rapporté des cas de neutropénie fébrile chez 1,5 % des patientes exposées à KISQALI durant l'étude clinique de phase III. Il faut conseiller à la patiente de rapporter sans délai tout état fébrile (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il faut réaliser un hémogramme avant d'entreprendre l'administration de KISQALI, puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie.

Suivant la gravité des cas de neutropénie, il peut être nécessaire de réduire la dose de KISQALI administrée, de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 4 intitulé Modification de la dose en cas de neutropénie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Autres paramètres hématologiques**

Une diminution du nombre de lymphocytes, de leucocytes et de plaquettes ainsi que de l'hémoglobémie a été observée chez les patientes traitées par KISQALI en association avec le létrozole. Une leucopénie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 21 % des patientes du groupe KISQALI-létrozole au cours de l'étude de phase III (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Au cours des études cliniques sur KISQALI, l'anémie et la leucopénie ont habituellement répondu à une réduction de la dose de KISQALI et/ou à une suspension temporaire du traitement. Il faut effectuer un hémogramme avant d'entreprendre le traitement par KISQALI, toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants et chaque fois que l'état clinique le justifie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Fonction hépatique/biliaire**

#### **Toxicité hépatobiliaire**

Au cours de l'étude clinique de phase III, des hausses de grade 3 ou 4 des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observées respectivement chez 10,2 et 6,9 % des sujets recevant KISQALI avec le létrozole et chez 1,2 et 1,5 % des sujets recevant un placebo avec le létrozole.

Des hausses concurrentes des taux d'ALAT ou d'ASAT portant ces taux à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 fois la LSN ont été observées chez 4 (1,2 %) patientes ayant des taux de phosphatases alcalines normaux et exempts de cholestase, dont une patiente atteinte d'insuffisance hépatique. Chez toutes ces patientes, les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine se sont normalisés après l'abandon de KISQALI.

Pendant l'étude clinique de phase III et l'étude de phase Ib portant sur l'emploi de KISQALI avec le létrozole, 83,8 % (31/37) des hausses de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT sont survenues au cours des 6 premiers mois de traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Dans la majorité des cas, ces hausses ne s'accompagnaient pas d'une augmentation concomitante du taux de bilirubine. Dans les cas de hausses de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ou d'ASAT, la période médiane avant la survenue de cet effet indésirable a été de 57 jours dans le groupe recevant KISQALI avec le létrozole. Dans ce même groupe, il s'est écoulé une période médiane de 24 jours avant que ces hausses de grade 3 ou 4 se résolvent (normalisation ou passage au grade 2 ou moins élevé).

Il faut évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI, puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie. En présence d'une anomalie de grade 2 ou plus des paramètres de la fonction hépatique, une surveillance plus fréquente est requise (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Suivant l'importance de la hausse des taux des transaminases, il peut être nécessaire de réduire la dose de KISQALI administrée, de suspendre le traitement ou de l'abandonner de la manière décrite au Tableau 5 intitulé Modification de la dose en cas de manifestations de toxicité hépatobiliaire

(voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Aucune recommandation n'a encore été formulée à l'égard des patientes ayant d'emblée des taux d'ASAT ou d'ALAT qui réalisent une hausse de grade 3 ou plus élevé.

### **Interactions médicament-médicament**

L'emploi concomitant de KISQALI et d'inhibiteurs et d'inducteurs des isoenzymes CYP3A peut, respectivement, augmenter et diminuer l'exposition au ribociclib. L'administration de KISQALI en concomitance avec un inhibiteur puissant des isoenzymes CYP3A ou un inducteur puissant des isoenzymes CYP3A doit être évitée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'utilisation concomitante de KISQALI et d'un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 peut augmenter l'exposition au substrat. L'administration de KISQALI en concomitance avec un substrat des isoenzymes CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée; si ce n'est pas possible, la dose du substrat pourrait devoir être réduite (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Fonction sexuelle et reproduction**

D'après des études menées chez l'animal et compte tenu du mode d'action du ribociclib, KISQALI pourrait être nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace tant qu'elles reçoivent KISQALI et pendant au moins 21 jours après la prise de la dernière dose (voir **TOXICOLOGIE**).

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de KISQALI sur la fertilité. Les résultats des études menées chez l'animal incitent à penser que KISQALI pourrait nuire à la fertilité des sujets mâles aptes à se reproduire (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Il n'existe aucune étude bien conçue sur l'utilisation de KISQALI chez des femmes enceintes. Chez la rate et la lapine, le ribociclib a eu des effets fœtotoxiques et tératogènes à des doses qui n'ont pas entraîné d'effets toxiques chez la mère (voir **TOXICOLOGIE**). Il se peut que KISQALI soit nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte.

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'amorce du traitement par KISQALI. Si on prescrit KISQALI à une femme enceinte, ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle reçoit KISQALI, on doit l'informer du risque pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** Le ribociclib et ses métabolites passent volontiers dans le lait des rates. On ignore si le ribociclib est excrété dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée sur les effets du ribociclib sur la lactation ou sur les nourrissons allaités.

Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut choisir entre l'allaitement et KISQALI, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. Il est

recommandé aux femmes qui reçoivent KISQALI de ne pas allaiter pendant au moins 21 jours après la prise de la dernière dose (voir **TOXICOLOGIE**).

**Enfants (≤ 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été établies chez l'enfant, et il existe peu de données sur ce type de patient.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Des 334 patientes qui ont reçu KISQALI dans le cadre de l'étude de phase III (groupe recevant le ribociclib et le létrozole), 150 (44,9 %) avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de KISQALI entre ces patientes et les patientes de moins de 65 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Insuffisance hépatique :** D'après une étude de pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique (classe de Child-Pugh), l'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'a eu aucun effet sur l'exposition au ribociclib; aucune réduction de la dose initiale n'est requise chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère au départ.

Au cours de l'étude de phase III, l'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été évaluées chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée à grave [définies comme les patientes atteintes d'un cancer du sein dont les taux d'ALAT ou d'ASAT sont  $\geq 5$  fois la LSN ou la bilirubinémie totale est  $\geq$  LSN (à l'exception du syndrome de Gilbert documenté), car ces patientes ont été exclues de l'étude conformément aux critères d'admissibilité figurant au protocole]. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée et grave, la décision de traiter ou non doit être fondée sur une évaluation individuelle des risques et des bienfaits. Si le traitement est nécessaire, la dose de départ doit être réduite à 400 mg, et la patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Insuffisance rénale :** Au cours de l'étude de phase III, l'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été évaluées chez les patientes présentant un taux initial de créatinine sérique supérieur à la LSN, selon les critères d'admissibilité figurant au protocole. Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave, la décision de traiter ou non doit être fondée sur une évaluation individuelle des risques et des bienfaits. Si le traitement est nécessaire, la patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée; or les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

D'après une étude sur l'insuffisance rénale menée auprès de sujets sains et de sujets non cancéreux atteints d'insuffisance rénale grave, la dose de départ recommandée s'établit à 200 mg. KISQALI n'a pas été évalué chez des porteurs d'un cancer du sein atteints d'insuffisance rénale grave. (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

- Hémogramme : Il faut réaliser un hémogramme avant d'entreprendre l'administration de KISQALI, puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie.
- Évaluation de la fonction hépatique : Il faut évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI, puis toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie (par exemple, la réalisation d'un dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubine sérique 2 fois par semaine peut être requise en cas d'augmentation des taux d'enzymes hépatique ou de la bilirubinémie nécessitant une suspension du traitement).
- Électrocardiographie (ECG) : Il convient d'effectuer une ECG avant d'entreprendre le traitement par KISQALI, autour du 14<sup>e</sup> jour du premier cycle de traitement, au début du deuxième cycle, à intervalles réguliers durant le traitement alors que l'état d'équilibre est atteint (autour du 14<sup>e</sup> jour du cycle) et aussi souvent que l'état clinique le justifie. KISQALI ne doit être administré que si l'intervalle QTcF est inférieur à 450 ms. Durant le traitement à l'état d'équilibre, on s'attend que l'allongement de l'intervalle QTc soit maximal du 8<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour du cycle de 28 jours. Une surveillance plus fréquente des paramètres électrographiques est recommandée chaque fois que l'état clinique le justifie, par exemple en présence d'un allongement de l'intervalle QTc en cours de traitement ou si la patiente présente des facteurs de risque sous-jacents de torsades de pointes ou encore si elle reçoit un traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc. Une ECG doit être de nouveau effectuée en présence de tout symptôme pouvant être associé à un allongement de l'intervalle QT (p. ex., palpitations ou syncope) ou en cas de déséquilibre électrolytique.
- Électrolytes : Il faut doser les électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant d'entreprendre le traitement, à intervalles réguliers durant le traitement alors que l'état d'équilibre est atteint au cours des cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie. Toute anomalie de l'équilibre électrolytique doit être corrigée avant l'amorce ou la poursuite du traitement par KISQALI.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les données sur l'innocuité globale de KISQALI proviennent de 898 patientes, dont 568 ont reçu KISQALI à la dose recommandée de 600 mg suivant le schéma thérapeutique proposé (21 premiers jours de cycles de 28 jours), et 381 ont reçu KISQALI en association avec 2,5 mg de létrozole par jour.

Les données sur l'innocuité rapportées ci-dessous proviennent de l'étude clinique de phase III réunissant 668 femmes ménopausées (dont 664 ont été traitées) qui ont reçu KISQALI ou un placebo avec le létrozole suivant une répartition aléatoire égale (rapport de 1 : 1).

La durée médiane de l'exposition à l'association KISQALI-létrozole a été de 13 mois, et 58,1 % des patientes ont été exposées à ces agents durant au moins 12 mois.

Les effets indésirables survenus le plus souvent (chez  $\geq 20$  % des sujets et plus souvent dans le groupe traité que le groupe placebo) ont été la neutropénie, la leucopénie, les céphalées, la dorsalgie, les nausées, la fatigue, la diarrhée, les vomissements, la constipation, l'alopécie et les éruptions cutanées.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 survenus le plus souvent (chez  $\geq 2$  % des sujets et plus souvent dans le groupe traité que le groupe placebo) ont été la neutropénie, la leucopénie, les anomalies fonctionnelles hépatiques, la lymphopénie, l'hypophosphatémie, les vomissements, les nausées, la fatigue et la dorsalgie.

Des effets indésirables ont entraîné la réduction des doses administrées, peu importe le lien de causalité, chez 44,6 % des patientes qui recevaient KISQALI avec le létrozole et 3,0 % des patientes qui recevaient le placebo avec le létrozole. Aucune réduction de la dose du létrozole n'était permise au cours de l'étude de phase III. L'abandon définitif du traitement par KISQALI ou du placebo en raison d'effets indésirables, peu importe le lien de causalité, a été signalé chez 15,0 % des patientes du groupe KISQALI-létrozole contre 3,0 % des patientes du groupe placebo-létrozole; l'abandon définitif du traitement par KISQALI en association avec le létrozole et du traitement par le placebo en association avec le létrozole en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 7,5 % et 2,1 % des patientes, respectivement, dans ces mêmes groupes. Les effets indésirables qui ont le plus souvent mené à l'abandon du traitement dans les deux groupes étaient la hausse du taux d'ALAT (2,7 %), la hausse du taux d'ASAT (2,4 %) et les vomissements (1,5 %).

Au cours du traitement, on a rapporté 3 décès peu importe le lien de causalité dans le groupe recevant KISQALI avec le létrozole (0,9 %) et 1 décès dans le groupe placebo (0,3 %). La mortalité dans le groupe traité s'expliquait respectivement par les causes suivantes : indication du traitement (cancer), cause inconnue et mort subite (en présence d'hypokaliémie de grade 3 et d'allongement de grade 2 de l'intervalle QT). L'indication du traitement (cancer) expliquait le seul décès survenu dans le groupe placebo.

## **Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les effets indésirables survenus durant l'étude clinique de phase III CLEE011A2301 (Tableau 1) sont énumérés par système, appareil et organe selon la terminologie MedDRA (MedDRA, version 18.1). Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Effets indésirables observés au cours de l'étude clinique A2031 de phase III**

<b>Effets indésirables classés par système, appareil et organe</b>	<b>KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Tous grades confondus</b>	<b>KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Grade 3 ou 4</b>	<b>Placebo et létrozole N = 330 n (%) Tous grades confondus</b>	<b>Placebo et létrozole N = 330 n (%) Grade 3 ou 4</b>
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Neutropénie	248 (74,3)	198 (59,3)	17 (5,2)	3 (0,9)
Leucopénie	110 (32,9)	70 (21,0)	13 (3,9)	2 (0,6)
Anémie	63 (18,9)	4 (1,2)	15 (4,5)	4 (1,2)
Lymphopénie	35 (10,5)	23 (6,9)	7 (2,1)	3 (0,9)
Thrombocytopénie	30 (9,0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Neutropénie fébrile	5 (1,5)	4 (1,2)	0	0
<b>Troubles oculaires</b>				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	23 (6,9)	0	6 (1,8)	0
Sécheresse oculaire	19 (5,7)	0	7 (2,1)	0
<b>Troubles cardiaques</b>				
Syncope	9 (2,7)	6 (1,8)	3 (0,9)	2 (0,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	172 (51,5)	8 (2,4)	94 (28,5)	2 (0,6)
Diarrhée	117 (35,0)	4 (1,2)	73 (22,1)	3 (0,9)
Vomissements	98 (29,3)	12 (3,6)	51 (15,5)	3 (0,9)
Constipation	83 (24,9)	4 (1,2)	63 (19,1)	0

<b>Effets indésirables classés par système, appareil et organe</b>	<b>KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Tous grades confondus</b>	<b>KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Grade 3 ou 4</b>	<b>Placebo et létrozole N = 330 n (%) Tous grades confondus</b>	<b>Placebo et létrozole N = 330 n (%) Grade 3 ou 4</b>
Stomatite	41 (12,3)	1 (0,3)	22 (6,7)	0
Douleurs abdominales	35 (10,5)	4 (1,2)	25 (7,6)	0
Dysgueusie	31 (9,3)	1 (0,3)	19 (5,8)	0
Dyspepsie	22 (6,6)	0	14 (4,2)	0
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Fatigue	122 (36,5)	8 (2,4)	99 (30,0)	3 (0,9)
Œdème périphérique	51 (15,3)	0	34 (10,3)	0
Asthénie	43 (12,9)	3 (0,9)	38 (11,5)	2 (0,6)
Pyrexie	42 (12,6)	1 (0,3)	18 (5,5)	0
<b>Troubles hépatiques</b>				
Manifestations de toxicité hépatique <sup>1</sup>	5 (1,5)	5 (1,5)	1 (0,3)	0
<b>Infections</b>				
Infection des voies urinaires	44 (13,2)	2 (0,6)	28 (8,5)	0 (0,0)
<b>Résultats d'examen</b>				
Anomalie fonctionnelle hépatique <sup>3</sup>	60 (18,0)	32 (9,6)	18 (5,5)	8 (2,4)
Hausse de la créatininémie	23 (6,9)	2 (0,6)	3 (0,9)	0
Diminution du poids	20 (6,0)	1 (0,3)	11 (3,3)	0
Allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG	15 (4,5)	1 (0,3)	4 (1,2)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	62 (18,6)	5 (1,5)	50 (15,2)	1 (0,3)
Hypocalcémie	18 (5,4)	5 (1,5)	6 (1,8)	0
Hypokaliémie	15 (4,5)	4 (1,2)	10 (3,0)	3 (0,9)
Hypophosphatémie	14 (4,2)	12 (3,6)	3 (0,9)	2 (0,6)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>				
Dorsalgie	66 (19,8)	7 (2,1)	58 (17,6)	1 (0,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	74 (22,2)	1 (0,3)	63 (19,1)	1 (0,3)
Insomnie	39 (11,7)	1 (0,3)	31 (9,4)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Dyspnée	39 (11,7)	4 (1,2)	29 (8,8)	2 (0,6)
Épistaxis	15 (4,5)	0	6 (1,8)	0
Embolie pulmonaire	4 (1,2)	3 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				

<b>Effets indésirables classés par système, appareil et organe</b>	<b>KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Tous grades confondus</b>	<b>KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Grade 3 ou 4</b>	<b>Placebo et létrozole N = 330 n (%) Tous grades confondus</b>	<b>Placebo et létrozole N = 330 n (%) Grade 3 ou 4</b>
Alopécie	111 (33,2)	0	51 (15,5)	0
Éruption cutanée <sup>2</sup>	67 (20,1)	3 (0,9)	27 (8,2)	0
Prurit	49 (14,7)	2 (0,6)	20 (6,1)	0
Érythème	17 (5,1)	0	4 (1,2)	0

<sup>1</sup> Manifestation de toxicité hépatique : lésions hépatocellulaires, lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, manifestation de toxicité hépatique, insuffisance hépatique (1 cas non mortel), hépatite autoimmune (cas isolé).

<sup>2</sup> Éruption cutanée : éruptions cutanées et éruptions maculopapuleuses

<sup>3</sup> Anomalie fonctionnelle hépatique : hausse du taux d'ALAT, hausse du taux d'ASAT, hausse de la bilirubinémie.

## **Neutropénie**

La neutropénie a été l'anomalie biologique rapportée le plus souvent durant l'étude de phase III. Suivant la gravité des cas de neutropénie, les mesures prises ont inclus un suivi en laboratoire, la modification de la dose et/ou la suspension du traitement. Des abandons du traitement motivés par la neutropénie sont survenus chez 3 patientes sur les 334 (0,9 %) qui ont reçu KISQALI en association avec le létrozole. Une suspension du traitement en raison de la neutropénie est survenue chez 131 patientes sur les 334 (39,2 %) et a entraîné une réduction de la dose chez 79 des 334 patientes (23,7 %) recevant KISQALI en association avec le létrozole (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **Toxicité hépatobiliaire**

Durant l'étude clinique de phase III, les manifestations de toxicité hépatobiliaire ont touché plus de patientes recevant KISQALI avec le létrozole que de patientes recevant le placebo (respectivement 24,0 et 13,6 %), notamment les manifestations de grade 3 ou 4 (respectivement 11,4 et 3,6 %). La dose administrée a été modifiée et/ou le traitement, suspendu, chez 8,4 % des patientes recevant KISQALI et le létrozole, en raison de manifestations de toxicité hépatobiliaire, principalement la hausse du taux d'ALAT (5,7 %) et/ou du taux d'ASAT (4,5 %). Les anomalies de la fonction hépatique et les manifestations d'hépatotoxicité ont causé l'abandon de KISQALI et du létrozole par 3,0 et 0,6 % respectivement des patientes traitées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **Allongement de l'intervalle QT**

Pendant l'étude clinique de phase III, des événements liés à l'allongement de l'intervalle QT (dont l'allongement de l'intervalle QT objectivé par ECG et la syncope) se sont produits au moins une fois chez 7,5 et 2,4 % des patientes recevant respectivement KISQALI avec le létrozole ou le placebo avec le létrozole. L'allongement de l'intervalle QT objectivé par ECG et la syncope ont entraîné la modification de la dose et/ou la suspension du traitement chez 0,9 % des patientes recevant KISQALI et le létrozole.

À l'analyse centralisée des données ECG (moyenne de trois lectures), l'intervalle QTcF s'est révélé supérieur à 480 ms chez 11 patientes recevant KISQALI avec le létrozole (3,3 %) et 1 patiente recevant le placebo avec le létrozole (0,3 %), à au moins une occasion après le début de l'étude. Au cours de cette étude, des ECG à l'état d'équilibre ont été réalisées seulement au 15<sup>e</sup> jour du premier cycle. Chez les patientes dont l'intervalle QTcF s'est révélé supérieur à 480 ms, la période médiane avant l'allongement de l'intervalle QT a été de 15 jours, et cet allongement a cédé à la réduction de la dose administrée et/ou à la suspension du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## **Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques**

Les anomalies cliniquement pertinentes des paramètres hématologiques et biochimiques observées lors de l'étude de phase III sont exposées au Tableau 2.

**Tableau 2 Anomalies des paramètres biologiques observées au cours de l'étude clinique de phase III**

Anomalies des paramètres biologiques	KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Tous grades confondus	KISQALI et létrozole N = 334 n (%) Grade 3 ou 4	Placebo et létrozole N = 330 n (%) Tous grades confondus	Placebo et létrozole N = 330 n (%) Grade 3 ou 4
Baisse de la numération leucocytaire	311 (93,1)	115 (34,4)	97 (29,4)	5 (1,5)
Baisse du nombre de granulocytes neutrophiles	311 (93,1)	199 (59,6)	79 (23,9)	4 (1,2)
Baisse du taux d'hémoglobine	189 (56,6)	6 (1,8)	87 (26,4)	4 (1,2)
Baisse de la numération lymphocytaire	169 (50,6)	45 (13,5)	74 (22,4)	13 (3,9)
Baisse de la numération plaquettaire	97 (29,0)	3 (0,9)	21 (6,4)	1 (0,3)
Hausse du taux d'ALAT	155 (46,4)	34 (10,2)	119 (36,1)	4 (1,2)
Hausse du taux d'ASAT	147 (44,0)	23 (6,9)	106 (32,1)	5 (1,5)
Hausse de la créatininémie	65 (19,5)	2 (0,6)	18 (5,5)	0
Baisse de la phosphatémie	44 (13,2)	17 (5,1)	14 (4,2)	2 (0,6)
Baisse de la kaliémie	38 (11,4)	4 (1,2)	24 (7,3)	4 (1,2)
Hausse de la bilirubinémie	17 (5,1)	4 (1,2)	9 (2,7)	1 (0,3)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le ribociclib est biotransformé principalement par l'intermédiaire des isoenzymes CYP3A et exerce une action inhibitrice liée au temps écoulé sur ces isoenzymes dans des conditions in vitro. Il s'ensuit que les produits médicinaux pouvant influencer sur l'activité des CYP3A peuvent altérer les paramètres pharmacocinétiques du ribociclib et que le ribociclib peut modifier les paramètres pharmacocinétiques des substrats des isoenzymes CYP3A administrés en concomitance.

### Interactions médicament-médicament

#### **Médicaments pouvant faire augmenter la concentration plasmatique du ribociclib**

***Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A :*** L'administration concomitante de ribociclib et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (ritonavir) à des sujets sains s'est traduite par une exposition 3,21 fois plus élevée au ribociclib. Il faut donc éviter d'administrer le ribociclib avec des inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP3A, notamment la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le lopinavir, le ritonavir, la néfazodone, le nelfinavir, le

posaconazole, le saquinavir, le télaprévir, la téliithromycine, le vérapamil et le voriconazole. Il faut envisager l'emploi d'autres médicaments qui inhibent peu les isoenzymes CYP3A et surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Si l'administration de KISQALI avec un inhibiteur puissant des CYP3A est inévitable, il faut ramener la dose de KISQALI à 200 mg. Toutefois, il n'existe pas de donnée clinique au sujet de cette dose réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si l'inhibiteur des CYP3A est abandonné, on peut recommencer à administrer KISQALI (après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur) à la dose prescrite avant l'emploi de cet inhibiteur. À cause de la variabilité entre patientes (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), les modifications posologiques recommandées ne sont pas nécessairement optimales chez toutes les patientes, et c'est pourquoi la surveillance étroite des effets indésirables est conseillée. Si des manifestations de toxicité liées à KISQALI surviennent, la suspension de l'administration du médicament ou la modification de la dose peut être requise jusqu'à leur résolution (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut conseiller à la patiente d'éviter de consommer des grenades et des pamplemousses ainsi que le jus de ces fruits, car ces aliments sont des inhibiteurs des isoenzymes 3A du cytochrome P450 et pourraient faire augmenter l'exposition au ribociclib.

### **Médicaments pouvant abaisser la concentration plasmatique du ribociclib**

**Inducteurs des isoenzymes CYP3A :** L'administration concomitante de ribociclib et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 (rifampine) à des sujets sains s'est traduite par une baisse de 89 % de l'exposition au ribociclib. Il faut donc éviter d'administrer le ribociclib avec des inducteurs puissants des CYP3A comme la phénytoïne, la rifampine, la carbamazépine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), entre autres. Il faut envisager l'emploi d'autres médicaments ayant peu de pouvoir inhibiteur sur les isoenzymes CYP3A, voire aucun (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le ribociclib**

**Substrats des isoenzymes CYP3A4 :** L'administration concomitante de midazolam (substrat de la CYP3A4) et de doses répétées de KISQALI (400 mg) à des sujets sains s'est traduite par une hausse de 280 % de l'exposition au midazolam (multiplication par 3,80) normalement observée après l'emploi de cet agent seul. Des simulations sur modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) incitent à penser que, administré en dose clinique de 600 mg, KISQALI multiplierait l'ASC du midazolam par 5,2. L'emploi de KISQALI en concomitance avec des substrats des isoenzymes CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite doit être évité. S'il n'est pas possible d'éviter leur administration, il peut être nécessaire de réduire la dose de tels substrats (entre autres, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus).

**Substrats des isoenzymes CYP1A2 :** L'administration concomitante de caféine (substrat de la CYP1A2) et de doses répétées de KISQALI (400 mg) à des sujets sains s'est traduite par une hausse de 20 % de l'exposition à la caféine (multiplication par 1,20) normalement observée après l'emploi de cette substance seule. Des simulations sur modèle PBPK incitent à penser que, administré en dose clinique de 600 mg, KISQALI n'aurait qu'un faible effet inhibiteur sur les substrats de la CYP1A2 (augmentation < 2 fois de l'ASC).

### **Antiarythmiques et autres produits médicinaux pouvant allonger l'intervalle QT**

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patientes traitées par KISQALI. Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des produits médicinaux connus pour allonger l'intervalle QT ou capables de provoquer des torsades de pointes. Pendant le traitement par KISQALI, il faut cesser la prise d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc et choisir des médicaments qui n'allongent pas l'intervalle QTc en concomitance. Lorsqu'il n'est pas possible d'éviter la prise concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, il importe de réaliser une ECG et un dosage des électrolytes avant d'entreprendre le traitement et après l'amorce d'un traitement par un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc, et de surveiller périodiquement ces paramètres lorsque l'état clinique le justifie en cours de traitement.

Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les médicaments fournis en exemple dans la liste ci-dessous. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains membres de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou l'apparition de torsades de pointes :

- antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., olanzapine, chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]);
- opiacés (p. ex., méthadone);
- antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex., chloroquine, quinine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- anagrélide;
- ivabradine;
- antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex., ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, céritinib, vandétanib);
- trioxyde d'arsenic;
- inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

## **Médicaments qui agissent sur les électrolytes**

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'administrer KISQALI avec des médicaments pouvant diminuer les taux d'électrolytes y compris, mais sans s'y limiter, les diurétiques de l'anse, le thiazide et les diurétiques associés, les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B, les corticostéroïdes à dose élevée et les inhibiteurs de la pompe à protons.

## **Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque**

Il faut éviter d'administrer KISQALI en concomitance avec des médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque (p. ex., les bêtabloquants, les glycosides digitaliques, les bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques, les inhibiteurs de canaux  $I_f$  et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate).

Ces listes de médicaments risquant d'interagir avec KISQALI ne sont pas exhaustives. Il convient donc de consulter les sources d'information récentes afin de se renseigner sur les médicaments nouvellement homologués qui allongent l'intervalle QTc, inhibent les isoenzymes CYP3A ou diminuent les électrolytes, ainsi que sur les médicaments plus anciens qui se sont récemment révélés avoir de tels effets.

## **Médicaments qui font augmenter le pH gastrique**

Le ribociclib est très soluble à un pH égal ou inférieur à 4,5 et dans les milieux biologiquement pertinents (pH allant de 5,0 à 6,5). L'administration simultanée de KISQALI et de produits médicaux qui font augmenter le pH gastrique n'a pas été évaluée dans le cadre d'un essai clinique; cependant, on n'a pas observé d'altération de l'absorption du ribociclib au cours de l'analyse pharmacocinétique de populations ou de simulations sur modèles PBPK.

## **Effet du ribociclib sur les protéines de transport**

À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, le ribociclib peut inhiber la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), le transporteur de cations organiques de type 2 (OCT2), le transporteur d'efflux de toxine et de médicaments de type 1 (MATE1) et la pompe d'efflux de sel biliaire (BSEP). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'administration concomitante du ribociclib et de substrats de ces protéines de transport.

Les évaluations in vitro indiquent que, présent en concentration clinique, le ribociclib n'a pas un grand pouvoir inhibiteur sur les transporteurs des médicaments suivants : glycoprotéine P, protéines OAT1 et OAT3 de transport rénal des anions organiques, transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1 ou OATP1B3, protéine OCT1 de transport des cations organiques, transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type 2K (MATE2K) et protéine associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2).

## **Effet des protéines de transport sur le ribociclib**

D'après les résultats d'essais in vitro, il est peu probable que la glycoprotéine P et les transporteurs BCRP aient un effet sur le degré d'absorption du ribociclib pris en dose thérapeutique par voie orale.

## **Effet du ribociclib sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP)**

In vitro, le ribociclib n'a pas exercé d'effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Le ribociclib était un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP1A2, CYP3A4 et CYP3A5 et exerce une action inhibitrice liée au temps sur les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Aucun effet inducteur sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP3A4 n'a été observé à des concentrations pertinentes sur le plan clinique dans des conditions in vitro.

## **Létrozole**

Les résultats d'un essai clinique mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et de l'analyse pharmacocinétique de populations ne font état d'aucune interaction entre le ribociclib et le létrozole après l'administration simultanée de ces agents.

## **Interactions médicament-aliment**

KISQALI peut être pris avec ou sans aliments (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

La vitesse et le degré d'absorption du ribociclib pris par voie orale en dose unique de 600 mg sous forme de comprimé pelliculé restent inchangés, que KISQALI soit pris à jeun ou avec un repas riche en matières grasses et en calories (rapport des moyennes géométriques [RMG] des  $C_{max}$  de 1,00; IC à 90 % de 0,898 à 1,11; RMG des  $ASC_{\infty}$  de 1,06; IC à 90 % de 1,01 à 1,12) (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Durant le traitement par KISQALI, il faut éviter de consommer des pamplemousses et des grenades ainsi que des produits contenant ces fruits ou le jus de ces fruits, car ces aliments sont des inhibiteurs des isoenzymes 3A du cytochrome P450 et pourraient faire augmenter l'exposition au ribociclib.

## **Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction entre le ribociclib et des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) étant un inducteur de la CYP3A4 et de la CYP3A5 qui peut faire baisser la concentration plasmatique du ribociclib, il faut éviter de l'employer durant le traitement par KISQALI.

## **Effet du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les effets de KISQALI sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

## **Effet du médicament sur le mode de vie**

Les effets de KISQALI sur le mode de vie n'ont pas été étudiés. Or, de la fatigue et une syncope ont été signalées lors de l'emploi de KISQALI. Les patientes prenant KISQALI doivent donc user de prudence en conduisant ou en faisant fonctionner des machines.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

### **Posologie recommandée et adaptation posologique**

Le traitement par KISQALI doit être amorcé par un médecin expérimenté dans l'administration des antinéoplasiques.

#### **Posologie recommandée**

La posologie recommandée de KISQALI est de 600 mg (3 comprimés pelliculés dosés à 200 mg) pris par voie orale 1 fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement (cycle de 28 jours). KISQALI peut être pris avec ou sans nourriture (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **Interactions médicaments-aliments**).

KISQALI doit être administré avec du létrozole, à raison de 2,5 mg 1 fois par jour tous les jours de cycles de 28 jours. Consulter la monographie du létrozole pour connaître les conditions détaillées relatives à son usage.

#### **Modification de la dose en raison d'effets indésirables**

La prise en charge des effets indésirables graves ou intolérables peut exiger une réduction de la dose, l'arrêt temporaire du traitement ou son abandon définitif. S'il faut réduire la dose, on le fera en suivant les recommandations exposées au Tableau 3.

**Tableau 3. Modification de la dose en cas d'effet indésirable**

	KISQALI	
	Posologie	Nombre de comprimés
Dose de départ	600 mg/jour	3 comprimés à 200 mg
Premier palier de réduction	400 mg/jour	2 comprimés à 200 mg
Deuxième palier de réduction	200 mg/jour*	1 comprimé à 200 mg

\* S'il faut ramener la dose quotidienne à moins de 200 mg, l'arrêt définitif du traitement s'impose.

Les Tableaux 4, 5 et 6 résument les recommandations de modification du traitement en présence de certains effets indésirables. Le médecin traitant doit s'appuyer sur son jugement clinique et évaluer le rapport risque/bienfait pour dresser le plan de traitement de chaque patiente (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

**Tableau 4 Modification de la dose en cas de neutropénie**

Neutropénie	Grade 1 ou 2 (NAN <sup>1</sup> de 1000/mm <sup>3</sup> à < LIN <sup>2</sup> )	Grade 3 (NAN <sup>1</sup> de 500 à 999/mm <sup>3</sup> )	Neutropénie fébrile* de grade 3	Grade 4 (NAN <sup>1</sup> > 500/mm <sup>3</sup> )
	Pas de modification nécessaire.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la neutropénie s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé.  Reprendre le traitement à la même dose.  Si la neutropénie retourne au grade 3, suspendre le traitement jusqu'à ce qu'elle s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la neutropénie s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé. Reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.	Suspendre le traitement jusqu'à ce que la neutropénie s'atténue pour passer au grade 2 ou moins élevé. Reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.
<p>Réaliser un hémogramme avant d'entreprendre l'administration de KISQALI.</p> <p>Après la mise en route du traitement, réaliser un hémogramme toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et aussi souvent que l'état clinique le justifie.</p>				
<p><i>*Neutropénie de grade 3 accompagnée d'une poussée isolée de fièvre de &gt; 38,3 °C ou de &gt; 38 °C persistant plus d'une heure, avec ou sans infection.</i></p>				
<p><i>Grades conformes à la version 4.03 de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).</i></p>				
<p><sup>1</sup> Nombre absolu de neutrophiles</p>				
<p><sup>2</sup> Limite inférieure de la normale</p>				

**Tableau 5 Modification de la dose en cas de manifestations de toxicité hépatobiliaire**

<b>Hausse du taux initial* d'ASAT et/ou d'ALAT, sans hausse de la bilirubinémie totale portant ce taux à plus de 2 la LSN</b>	<b>Grade 1 (&gt; LSN à 3 x LSN)</b>	<b>Grade 2 (&gt; 3 à 5 x LSN)</b>	<b>Grade 3 (&gt; 5 à 20 x LSN)</b>	<b>Grade 4 (&gt; 20 x LSN)</b>
	Pas de modification nécessaire.	<p>Si état initial &lt; grade 2 :</p> <p>Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'EI s'atténue pour revenir au grade initial ou moins élevé, puis reprendre le traitement à la même dose.</p> <p>Si l'EI retourne au grade 2, suspendre le traitement jusqu'à son atténuation, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.</p> <p>-----</p> <p>Si état initial de grade 2 :</p> <p>Ne pas interrompre le traitement.</p>	<p>Suspendre le traitement jusqu'à ce que l'EI s'atténue pour revenir au grade initial ou moins élevé, puis reprendre le traitement à dose réduite d'un palier.</p> <p>Si l'EI retourne au grade 3, abandonner le traitement.</p>	Abandonner le traitement.
<b>Hausse du taux d'ASAT et/ou d'ALAT et hausse de la bilirubinémie totale (en l'absence de cholestase)</b>	Si le taux d'ALAT et/ou d'ASAT est plus de 3 fois supérieur à la LSN et que la bilirubinémie totale est supérieure à plus de 2 fois la LSN, abandonner le traitement peu importe le grade initial.			
<p>Évaluer la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration de KISQALI.</p> <p>Après la mise en route du traitement, évaluer la fonction hépatique toutes les 2 semaines au cours des 2 premiers cycles de traitement, au début de chacun des 4 cycles suivants et périodiquement lorsque l'état clinique le justifie.</p> <p>En présence d'anomalie de grade 2 ou plus élevé des paramètres hépatiques, une surveillance plus rapprochée, par exemple deux fois par semaine, est recommandée.</p>				
<p><i>* Initial = mesuré avant la mise en route du traitement</i></p> <p><i>Grades conformes à la version 4.03 de la CTCAE.</i></p>				

**Tableau 6 Modifications de la dose en cas d’allongement de l’intervalle QT**

<b>QTcF &gt; 480 ms objectifé par ECG</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suspendre l’administration de KISQALI.</li> <li>2. Si l’allongement de l’intervalle QTcF se résorbe à &lt; 481 ms, reprendre KISQALI au prochain palier de dose inférieur.</li> <li>3. Si l’intervalle QTcF redevient égal ou supérieur à 481 ms, suspendre le traitement jusqu’à ce qu’il retourne sous les 481 ms, puis reprendre le traitement à dose réduite d’un palier.</li> </ol>
<b>QTcF &gt; 500 ms objectifé par ECG</b>	Si l’intervalle QTcF est supérieur à 500 ms, suspendre le traitement jusqu’à ce qu’il retourne sous les 481 ms, puis reprendre le traitement à dose réduite d’un palier.
<b>Torsade de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe ou manifestations d’arythmie grave</b>	Abandonner définitivement le traitement par KISQALI.
<p>Évaluer la fonction cardiaque par ECG avant d’entreprendre l’administration de KISQALI.</p> <p>Répéter l’ECG le 14<sup>e</sup> jour du premier cycle, au début du 2<sup>e</sup> cycle et à intervalles réguliers par la suite durant le traitement, alors que l’état d’équilibre est atteint (p. ex., autour du 14<sup>e</sup> jour du cycle), et lorsque l’état clinique le justifie.</p> <p>Il faut doser les électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant d’entreprendre le traitement, à intervalles réguliers durant les cycles suivants et aussi souvent que l’état clinique le justifie. Les anomalies doivent être corrigées avant l’amorce ou la reprise du traitement.</p>	

**Tableau 7 Modification de la dose et autres mesures à prendre face à d’autres manifestations de toxicité\***

<b>Autres manifestations de toxicité</b>	<b>Grade 1 ou 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
	Aucune modification nécessaire. Prodiger les soins médicaux et les mesures de suivi appropriés à l’état clinique.	<p>Suspendre le traitement jusqu’à ce que l’EI s’atténue pour revenir au grade 1 ou moins élevé, puis reprendre le traitement à la même dose.</p> <p>Si l’EI retourne au grade 3, suspendre le traitement jusqu’à son atténuation, puis reprendre le traitement à dose réduite d’un palier.</p>	Abandonner le traitement.

*\*À l’exclusion de la neutropénie, des manifestations hépatobiliaires et de l’allongement de l’intervalle QT.*

*Grades conformes à la version 4.03 de la CTCAE.*

## **Modification de la dose de KISQALI en cas d'emploi avec des inhibiteurs puissants de CYP3A**

Il faut éviter d'administrer KISQALI avec des inhibiteurs puissants des isoenzymes CYP3A. Il faut envisager l'emploi d'autres médicaments qui inhibent peu les isoenzymes CYP3A. Si l'administration de KISQALI avec un inhibiteur puissant des CYP3A est inévitable, on doit ramener la dose de KISQALI à 200 mg par jour. Si l'inhibiteur des CYP3A est abandonné, on peut recommencer à administrer KISQALI (après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur) à la dose prescrite avant l'emploi de cet inhibiteur (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS**).

### ***Populations particulières***

**Patients atteints d'insuffisance hépatique :** D'après les résultats d'une étude menée chez des sujets sains et des sujets exempts de cancer, mais atteints d'insuffisance hépatique, aucune adaptation de la dose de départ n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

L'adaptation de la dose est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh); la dose de départ recommandée s'établit à 400 mg (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Cependant, l'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été étudiées au cours de l'étude de phase III, chez les femmes atteintes de cancer du sein et d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Chez celles-ci, il convient d'entreprendre le traitement par KISQALI uniquement lorsque les bienfaits escomptés surpassent les risques.

**Patients atteints d'insuffisance rénale :** Basé sur l'analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation de la dose de départ n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère à modérée. D'après une étude sur l'insuffisance rénale menée auprès de sujets sains et de sujets non cancéreux atteints d'insuffisance rénale grave, la dose de départ recommandée s'établit à 200 mg. KISQALI n'a pas été évalué chez des porteurs d'un cancer du sein atteints d'insuffisance rénale grave (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Chez ces patientes, il convient d'entreprendre le traitement par KISQALI uniquement lorsque les bienfaits escomptés surpassent les risques.

**Enfants (< 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité de KISQALI n'ont pas été établies chez l'enfant, et il existe peu de données sur ce type de patient.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune adaptation de la dose de départ n'est nécessaire chez les patientes de plus de 65 ans.

### **Dose oubliée**

Si la patiente vomit après avoir pris une dose ou oublie de prendre une dose à l'heure prévue, elle ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser la dose vomie ou oubliée ce jour-là.

### **Administration**

KISQALI et le létrozole KISQALI doivent être pris environ à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Les comprimés KISQALI doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas être croqués, écrasés ni coupés avant d'être avalés). Il faut éviter d'ingérer un comprimé cassé,

fissuré ou non intact.

## **SURDOSAGE**

On doit surveiller de près les patientes afin de repérer les réactions indésirables au médicament. Dans tout cas de surdosage, il convient d'offrir les soins de soutien généraux, comme la réalisation d'une ECG, et de soulager les symptômes.

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le ribociclib est un inhibiteur sélectif des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6. La liaison aux cyclines D entraîne l'activation de ces kinases qui jouent un rôle central dans les voies de signalisation menant à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire. Les complexes CDK4-cycline D et CDK6-cycline D règlent la progression du cycle cellulaire en phosphorylant la protéine de rétinoblastome (Rb) (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie**).

Dans des conditions in vitro, l'effet réducteur du ribociclib sur la phosphorylation de la protéine Rb entraîne l'arrêt de la phase G1 du cycle cellulaire et freine la prolifération des lignées de cellules de tumeurs mammaires. Employé seul in vivo et en doses bien tolérées, le ribociclib a occasionné une régression tumorale corrélée avec l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb.

Dans le cadre d'études in vivo menées sur des modèles de xénogreffe de tumeurs mammaires exprimant les récepteurs œstrogéniques (RE<sup>+</sup>) prélevées chez des patientes, l'association ribociclib et agents antiœstrogènes (p. ex., létrozole) s'est traduite par une plus grande inhibition de la croissance tumorale que l'emploi de chacun de ces agents seul.

### **Pharmacodynamie**

#### **Électrophysiologie cardiaque**

Au cours de l'étude clinique de phase III CLEE011A2301 et de l'étude de phase Ib/II CLEE011X2107 réalisées chez des patientes atteintes de cancer du sein HR<sup>+</sup> et HER2-, le ribociclib à 600 mg a été administré 1 fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement (cycle de 28 jours, 3 semaines de traitement/1 semaine sans traitement). Un allongement de l'intervalle QTcF est survenu et celui-ci était maximal durant le traitement à l'état d'équilibre (du 8<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour) (Tableau 8).

**Tableau 8. Variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport au début de l'étude observée au cours des études CLEE011A2301 et CLEE011X2107**

Étude	Traitement	Cycle/jour	Temps (h)	n	Variation moyenne par rapport à l'intervalle QTc de départ (ms)	IC à 90 %
CLEE011A2301	Ribociclib à 600 mg + létrozole à 2,5 mg	C1/J15	0	308	13,5	12,1, 14,9
			2	277	19,6	18,0, 21,2
	Placebo + létrozole à 2,5 mg	C1/J15	0	313	1,7	0,5, 2,8
			2	307	1,8	0,7, 3,0
CLEE011X2107	Ribociclib à 600 mg + létrozole à 2,5 mg	C1/J1	2	46	5,9	3,3, 8,6
			4	46	12,3	9,4, 15,3
		C1/J8	0	46	10,6	7,4, 13,7
			4	46	19,3	15,5, 23,1
		C1/J15	0	46	11,5	7,4, 15,6
			2	42	23,0	19,1, 26,9
			4	42	21,5	17,1, 25,9
			8	43	20,3	16,5, 24,1
		C1/J21	0	43	14,3	11,1, 17,5
			2	39	21,7	17,6, 25,8
			4	40	24,6	18,9, 30,3

Le ribociclib semble aussi ralentir la fréquence cardiaque. Au cours de l'étude CLEE011X2107 (groupe 1; N = 47), la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'étude était de -5,5 battements par minute (bpm) (IC à 90 % : -7,3, -3,7, n = 42) 2 heures après l'administration de la dose le 15<sup>e</sup> jour du premier cycle et de -7,1 bpm (IC à 90 % : -8,8, -5,3) 2 heures après l'administration de la dose le 21<sup>e</sup> jour du premier cycle.

Lors de l'étude CLEE011A2301 (N = 334), la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'étude était de -2,2 bpm (IC à 90 % : -3,2, -1,2; n = 277) 2 heures après l'administration de la dose le 15<sup>e</sup> jour du premier cycle dans le groupe ribociclib-létrozole et de 1,7 bpm (IC à 90 % : 0,8, 2,7, N = 307) dans le groupe placebo-létrozole.

### **Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques du ribociclib pris par voie orale en dose quotidienne allant de 50 à 1200 mg ont été évalués chez des patientes atteintes de cancer avancé. Des sujets sains ont également pris des doses uniques de 400 ou 600 mg, ou des doses quotidiennes de 400 mg durant 8 jours, par voie orale.

**Tableau 9. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ribociclib**

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	ASC <sub>24</sub> (ng*h/mL)	$t_{1/2}$ , acc. (h)	Cl/F (L/h)
<b>Doses multiples (C1, J18 à 21)</b> <b>600 mg (étude X2101)</b> <b>Données regroupées<sup>1</sup></b>	n = 57 1820 (62,4)	n = 57 2,40 (0,683 à 7,82)	n = 54 23 800 (66,0)	n = 49 32,0 (63,2)	n = 53 25,5 (65,7)
<b>Doses multiples (C1, J21)</b> <b>600 mg (étude X2107)</b>	n = 28 1720 (44,6)	n = 28 2,11 (1,05 à 7,67)	n = 23 23 290 (52,2)	n = 18 30,4 (38,7)	n = 20 26,5 (53,2)
C : cycle; J : jour; n : nombre de patientes atteintes de cancer dont les paramètres pharmacocinétiques évaluable correspondaient. Valeur du $t_{max}$ : médianes (extrêmes); autres paramètres : moyenne géométrique (% du coefficient de variation). <sup>1</sup> Données regroupées issues de patientes atteintes de cancer recevant le schéma intermittent (3 semaines de traitement et 1 semaine sans traitement) et de patientes atteintes de cancer recevant le schéma continu (1 fois par jour durant 28 jours)					

**Absorption :** Après l'administration par voie orale du ribociclib à des patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes évolués, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte en l'espace de 1 à 4 heures ( $t_{max}$ ; temps écoulé avant l'obtention de la  $C_{max}$ ). L'exposition au ribociclib ( $C_{max}$  et ASC) augmente de manière un peu plus que proportionnelle avec les doses comprises dans la fourchette mise à l'essai (de 50 à 1200 mg). L'état d'équilibre est généralement atteint au bout de 8 jours d'administration quotidienne, et l'accumulation de ribociclib se traduit par un rapport de moyennes géométriques (RMG) de 2,51 (extrêmes : 0,972 et 6,40).

La vitesse et le degré d'absorption du ribociclib pris par voie orale en dose unique de 600 mg sous forme de comprimé pelliculé restent inchangés, que KISQALI soit pris à jeun ou avec un repas riche en matières grasses et en calories (RMG des  $C_{max}$  de 1,00; IC à 90 % de 0,898 à 1,11; RMG des  $ASC_{\infty}$  de 1,06; IC à 90 % de 1,01 à 1,12) (voir Interactions médicament-aliments).

**Distribution :** Le ribociclib se lie in vitro aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 70 %, peu importe la concentration du médicament pour les concentrations comprises entre 10 et 10 000 ng/mL. Le ribociclib se distribue également dans les globules rouges et le plasma, le rapport moyen entre le sang et le plasma s'établissant à 1,04 in vivo. À l'analyse pharmacocinétique de populations, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{\infty}/F$ ) est de 1,090 L. Chez le rat ayant une barrière hématoencéphalique intacte, la pénétration du ribociclib dans le cerveau était relativement faible après l'administration par voie orale et l'injection par voie carotidienne.

**Biotransformation :** Les résultats d'études menées in vitro et in vivo indiquent que le ribociclib est largement biotransformé dans le foie, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 chez l'humain. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 600 mg de ribociclib radiomarqué au carbone 14 à des humains, les principales voies métaboliques relèvent de l'oxydation [désalkylation, C-oxygénation et/ou N-oxygénation, oxydation (-2H)] ou ces réactions diversement associées. Les conjugués de phase II des métabolites de phase I du ribociclib découlent de réactions de N-acétylation, de sulfatation, de conjugaison avec la cystéine, de glycosylation et de glucuronidation. Le ribociclib est le principal dérivé du médicament en circulation dans le plasma (43,5 %). Les principaux métabolites circulants incluent les métabolites M13 (CCI284, N-hydroxylation), M4 (LEQ803, N-déméthylation) et M1 (glucuronide secondaire), qui représentent environ 9,39, 8,60 et 7,78 % de la radioactivité totale, et 21,6, 19,8 et 17,9 % de l'exposition au ribociclib, respectivement. Les effets pharmacologiques du ribociclib sont considérés comme principalement attribuables au composé parent, la contribution des métabolites circulants étant négligeable.

Le ribociclib est largement métabolisé; 17,3 et 12,1 % de la dose administrés sont récupérés sous forme inchangée dans les fèces et les urines, respectivement. Le métabolite LEQ803 passe en quantité appréciable dans les excréta puisqu'il constitue environ 13,9 et 3,74 % respectivement de la dose administrée récupérée dans les fèces et les urines. De nombreux autres métabolites sont isolés en petites quantités ( $\leq 2,78$  % de la dose administrée) dans les fèces et les urines.

**Excrétion :** À l'état d'équilibre chez des patients atteints de cancer avancé ayant reçu le ribociclib en dose de 600 mg par voie orale, la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique effective (fondée sur le rapport d'accumulation) est de 32,0 heures (coefficient de variation de 63 %) et la moyenne géométrique de l'élimination apparente (Cl/F) est de 25,5 L/h (coefficient de variation de 66 %). Dans le cadre des études menées chez des sujets sains qui avaient pris la dose de 600 mg, la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) du ribociclib s'est située entre 29,7 et 54,7 heures et la moyenne géométrique de la Cl/F, entre 39,9 et 77,5 L/h.

Le ribociclib est éliminé principalement dans les fèces et, dans une moindre mesure, par voie rénale. Chez 6 hommes en bonne santé ayant reçu une dose unique de ribociclib radiomarqué au carbone 14, 91,7 % de la dose radioactive administrée ont été récupérés en l'espace de 22 jours, principalement dans les fèces (69,1 %) et, dans une moindre mesure (22,6 %), dans les urines.

### *Populations et états particuliers*

**Enfants (< 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité du ribociclib n'ont pas été établies chez l'enfant, et il existe peu de données sur ce type de patient.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du ribociclib.

**Effet du poids, du sexe et de l'origine ethnique :** D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel, le sexe et l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement notable sur les paramètres cinétiques du ribociclib.

**Insuffisance hépatique :** D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique (classe de Child-Pugh), l'exposition au ribociclib n'est pas modifiée par l'insuffisance hépatique bénigne. L'exposition moyenne au ribociclib augmente de moins du double en présence d'insuffisance hépatique modérée (rapports des moyennes géométriques [RMG] des  $C_{\max}$  de 1,44 et des  $ASC_{\infty}$  de 1,28) et grave (RMG des  $C_{\max}$  de 1,32 et des  $ASC_{\infty}$  de 1,29). D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique de population menée chez 160 sujets dont la fonction hépatique était normale et 47 patients atteints d'insuffisance hépatique bénigne (bilirubinémie totale  $\leq$  LSN et taux d'ASAT  $>$  LSN ou encore bilirubinémie totale  $> 1$  à  $\leq 1,5$  fois la LSN et taux d'ASAT quelconque), l'exposition au ribociclib n'est pas modifiée par l'insuffisance hépatique bénigne.

**Insuffisance rénale :** D'après les résultats d'une étude pharmacocinétique de population menée chez 77 sujets dont la fonction rénale était normale [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], 76 patients atteints d'insuffisance rénale bénigne (DFGe entre 60 et  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 35 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'exposition au ribociclib n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale bénigne ou modérée.

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du ribociclib a également été évalué lors d'une étude regroupant 7 sujets ayant une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 7 sujets atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe de 15 à  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 3 sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) recevant une dose unique de ribociclib de 400 mg/jour. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale et atteints d'insuffisance rénale grave et terminale, respectivement, les moyennes géométriques de l' $ASC_{\text{inf}}$  (coefficient de variation [CV]; n) se sont chiffrées à 5570 ng\*h/mL (22,8 %; 7), à 10 900 ng\*h/mL (38,1 %; 7) et à 13 600 ng\*h/mL (20,9 %; 3), et celles de la  $C_{\max}$  (CV; n), à 356 ng/mL (15 %; 7), à 538 ng/mL (43,3 %; 7) et à 593 ng/mL (11,3 %; 3). L' $ASC_{\text{inf}}$  était 1,96 fois plus élevée et la  $C_{\max}$ , 1,51 fois plus élevée en cas d'insuffisance rénale grave qu'en présence d'une fonction rénale normale. À la lumière de cette étude, la dose de départ recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave s'établit à 200 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver KISQALI à une température ne dépassant pas 30 °C.

Garder le médicament dans son emballage original afin de le protéger de l'humidité.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder KISQALI hors de la portée et de la vue des enfants.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PRÉSENTATION : comprimé.

## COMPOSITION :

Le comprimé KISQALI (comprimés de ribociclib) est violet grisâtre pâle, non rainuré, rond, courbé et à bords biseautés, portant en creux l'inscription « RIC » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Ingrédient médicamenteux : succinate de ribociclib

Teneur : Chaque comprimé renferme 200 mg de ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib)

Excipients

Corps du comprimé : Cellulose microcristalline, crospovidone (type A), dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose de basse substitution et stéarate de magnésium.

Pellicule : alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), dioxyde de titane (E171), gomme de xanthane, lécithine (soya) (E322), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172) et talc.

## CONDITIONNEMENT :

KISQALI (comprimés de ribociclib) est offert en plaquettes alvéolées de doses unitaires en boîtes de 21, de 42 ou de 63 comprimés.

COMPRIMÉS KISQALI	
Format de l'emballage	Emballage
Boîte de 63 comprimés	3 plaquettes alvéolées de 21 comprimés (3 comprimés égalent 600 mg) par boîte
Boîte de 42 comprimés	3 plaquettes alvéolées de 14 comprimés (2 comprimés égalent 400 mg) par boîte
Boîte de 21 comprimés	1 plaquette alvéolée de 21 comprimés (1 comprimé égale 200 mg) par boîte

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : succinate de ribociclib

Nom chimique : acide 7-cyclopentyl-*N,N*-diméthyl-2-[[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide (1/1) butanedioïque

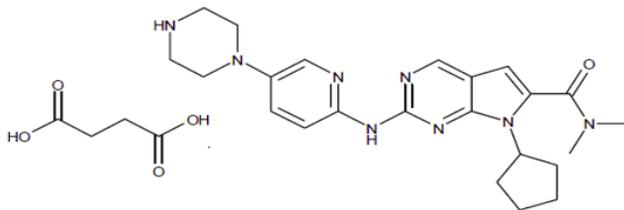
Formule moléculaire :

Base libre :  $C_{23}H_{30}N_8O$

Sel de succinate :  $C_{23}H_{30}N_8O \cdot C_4H_6O_4$

Masse moléculaire : 552,64 g/mole (sous forme de sel) [base libre : 434,55]

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

Description : Poudre cristalline jaune pâle à brun jaunâtre

Solubilité :

La solubilité du ribociclib sous forme de succinate dépend du pH; le ribociclib est très soluble dans les milieux acides et peu soluble dans les milieux neutres.

En milieu acide, la solubilité du succinate de ribociclib est supérieure à 2,4 mg/mL, mais à un pH de 6,8, le ribociclib libre forme un précipité et sa solubilité est de 0,8 mg/mL. Le succinate de ribociclib est donc considéré comme peu soluble conformément au système BCS de classification des produits biopharmaceutiques.

pH : Le pH de la solution aqueuse de succinate de ribociclib à 1,0 % (m/V) est de 5,19.

Constante de dissociation

d'un acide (pKa) : La substance médicamenteuse est un sel anhydre de succinate de ribociclib dont les valeurs de pKa sont de 5,3 et 8,5.

Coefficient de partage : Les coefficients de partage du succinate de ribociclib ont été mesurés à différents pH à une température de 37 °C. Les valeurs obtenues sont exposées ci-dessous.

### Coefficients de partage

Milieu	pH (mesuré)	Coefficient de partage (D)	Log D (mesuré)
n-octanol, pH de 1 (HCl à 0,1 N)	0,93	0,00290	-2,57
n-octanol, pH de 5,5 (tampon acétate)	5,57	0,471	-0,033
n-octanol, pH de 7,5 (tampon phosphate)	7,45	71,9	1,85

Point de fusion : Le succinate de ribociclib fond, puis se décompose à une température d'environ 205 °C (objectivé par calorimétrie différentielle à balayage).

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude CLEE011A2301

#### Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participantes

**Tableau 10. Caractéristiques démographiques des participantes à l'étude CLEE011A2301**

Étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
LEE011 A2301	Étude multicentrique de phase III, à double insu avec répartition aléatoire et comparaison avec placebo chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé exprimant les récepteurs hormonaux (HR <sup>+</sup> ), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) et n'ayant jamais reçu de traitement contre la maladie avancée en association avec le létrozole par rapport au létrozole administré seul.	Voie d'administration : orale  Posologie : Ribociclib, 600 mg 1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours, et létrozole, 2,5 mg 1 f.p.j. tous les jours de cycles de 28 jours  Placebo (1 f.p.j. par voie orale, les jours 1 à 21 de cycles de 28 jours) et létrozole, 2,5 mg 1 f.p.j. tous les jours de cycles de 28 jours  Durée : Traitement poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, à l'apparition d'effets toxiques intolérables, au décès ou à son abandon pour toute autre raison. Durée médiane de l'exposition comparable dans les deux groupes : groupe traité, 13,0 mois (extrêmes de 0 à 23); groupe placebo, 12,4 mois (extrêmes de 0 à 22).	668 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein avancé HR <sup>+</sup> et HER2 <sup>-</sup> jamais traité auparavant  Groupe traité : 334  Groupe placebo : 330  4 membres du groupe placebo n'ont pas reçu le traitement à l'étude	Ribociclib et létrozole 61,4 ans (23 et 91)  Placebo et létrozole 61,9 ans (29 et 88)	Femmes

L'emploi de KISQALI en association avec le létrozole a été comparé à celui du placebo en association avec le létrozole dans le cadre de l'étude clinique multicentrique de phase III menée à double insu et avec répartition aléatoire CLEE011A2301 chez des femmes ménopausées atteintes

d'un cancer du sein avancé exprimant les récepteurs hormonaux (HR<sup>+</sup>), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2<sup>-</sup>) et n'ayant jamais reçu de traitement contre la maladie avancée.

En tout, 668 patientes ont reçu KISQALI (n = 334) ou un placebo (n = 334) avec le létrozole suivant une répartition aléatoire égale (rapport de 1 : 1), à l'issue d'une stratification fondée sur la présence ou l'absence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires. Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées et comparables dans les deux groupes. KISQALI a été administré par voie orale à raison de 600 mg par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période sans traitement de 7 jours, tandis que le létrozole était administré en dose de 2,5 mg 1 fois par jour durant 28 jours. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer du placebo à KISQALI durant l'étude ou après la reprise de l'évolution tumorale.

L'âge médian des femmes admises à l'étude était de 62 ans (extrêmes de 23 à 91); 44,2 % des patientes avaient 65 ans ou plus, et 10,3 % d'entre elles (n = 69) avaient 75 ans ou plus; 82,2 % des patientes étaient de race blanche, 7,6 % étaient d'origine asiatique et 2,5 % étaient de race noire. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou 1 chez toutes les patientes. En tout, 43,6 % des patientes avaient des antécédents de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, et 51,8 % d'entre elles avaient reçu un traitement antihormonal néoadjuvant ou adjuvant avant leur admission; 34,1 % des patientes avaient des métastases de novo; les métastases étaient seulement osseuses ou étaient viscérales dans 20,7 et 59,0 % des cas. Les patientes qui présentaient des métastases au SNC documentées au début de l'étude n'étaient pas admises.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude avait été atteint au moment de l'analyse intérimaire planifiée, réalisée après l'observation de 80 % des événements de survie sans progression (SSP) ciblés évalués selon la version 1.1 des critères RECIST d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement fondée sur l'évaluation menée par le chercheur dans la population entière (toutes les patientes réparties aléatoirement), et confirmée par l'évaluation radiologique menée dans un centre indépendant, ignorant de la répartition des traitements.

L'analyse de l'ensemble des données sur l'efficacité (recueillies jusqu'à la date limite du 29 janvier 2016) fait état d'une amélioration significativement plus importante de la SSP dans le groupe recevant KISQALI avec le létrozole plutôt que le placebo avec le létrozole [rapport des risques instantanés (RRI) de 0,556; IC à 95 % de 0,429 à 0,720; valeur de p de 0,00000329 (test de Mantel-Haenzel unilatéral stratifié)], correspondant à une réduction du risque d'évolution évaluée à 44 % chez les patientes qui avaient reçu KISQALI avec le létrozole. Au moment de l'analyse principale, la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe traité [IC à 95 % de 19,3 mois à non évaluable (n.é.)]. La SSP médiane était de 14,7 mois [IC à 95 % de 13,0 à 16,5) dans le groupe placebo.

Ces résultats étaient uniformes dans tous les sous-groupes d'âge, de race, d'antécédents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante ou néoadjuvante, en présence ou en l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire, et de métastases uniquement osseuses (Figure 2).

Les données à jour sur la SSP sont résumées au Tableau 11 et la courbe de SSP (méthode de Kaplan-Meier) est présentée au Figure 1.

On n'a pas observé de différence pertinente entre le groupe traité par KISQALI et le létrozole et le groupe recevant un placebo et le létrozole (groupe témoin) pour ce qui est de l'état de santé global et de la QV.

La survie globale (SG) était un paramètre secondaire clé. Au moment de l'analyse principale de la SSP, les données sur la SG étaient encore fragmentaires, seulement 11 % des événements cibles étant alors survenus.

Une présentation à jour des données sur l'efficacité (recueillies jusqu'à la date limite du 2 janvier 2017) figure au Tableau 11 et résultant d'une SSP médiane de 25,3 mois (IC à 95 % : 23,0, 30,3) chez les patientes qui avaient reçu le ribociclib et le létrozole, et de 16,0 mois (IC à 95 % : 13,4, 18,2) chez celles qui avaient reçu un placebo et le létrozole. On a jugé que la maladie n'avait pas progressé à 24 mois chez 54,7 % des patientes traitées à l'aide du ribociclib et du létrozole, et chez 35,9 % de celles ayant reçu un placebo et le létrozole. On n'a pas relevé de différence statistiquement significative sur le plan de la SG entre les groupes sous KISQALI et létrozole et sous placebo et létrozole (RRI de 0,746 [IC à 95 % : 0,517, 1,078]). Les données sur la SG ne sont pas encore parvenues à maturité.

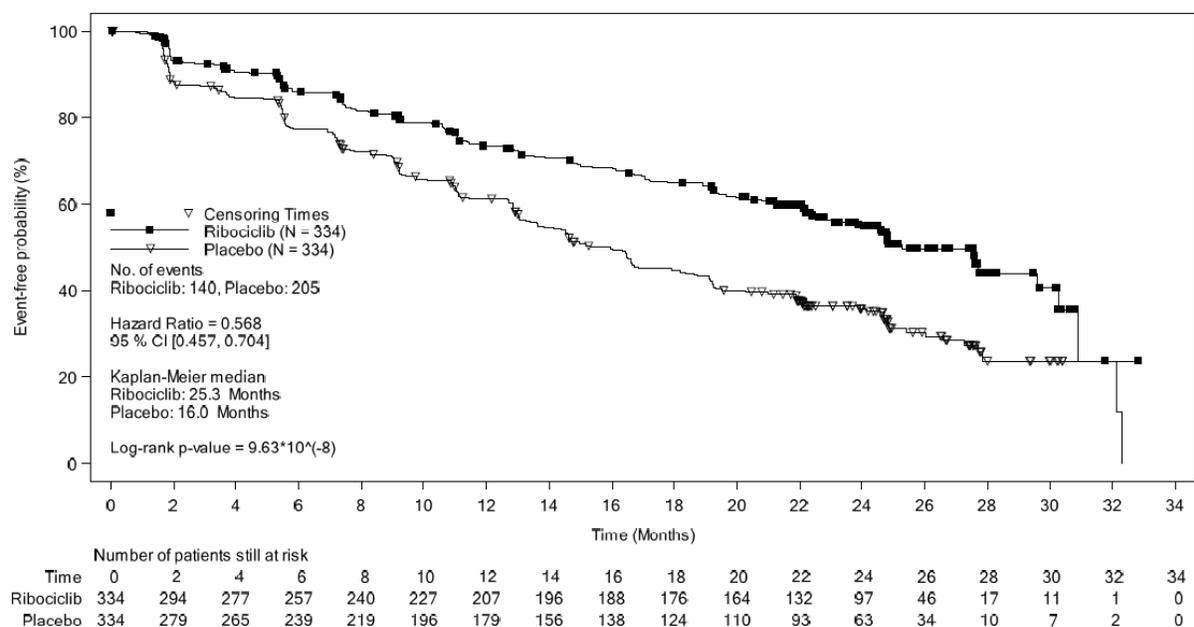
**Tableau 11 Étude CLEE011A2301 – Résultats de l’analyse principale de l’efficacité (SSP) fondée sur l’évaluation radiologique par le chercheur (date limite de collecte des données : 2 janvier 2017)**

	KISQALI et létrozole N = 334	Placebo et létrozole N = 334
<b>Survie sans progression</b>		
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	25,3 (23,0 à 30,3)	16,0 (13,4 à 18,2)
RRI (IC à 95 %)	0,568 (0,457 à 0,704)	
Valeur de $p^a$	$9,63 \times 10^{-8}$	

RRI : rapport de risques instantanés; IC : intervalle de confiance; N : nombre de patients

<sup>a</sup> Selon test de Mantel-Haenzel stratifié unilatéral

**Figure 1 Courbe de SSP de Kaplan-Meier fondée sur l’évaluation du chercheur – Étude A2301 (ensemble complet de données; date limite de collecte des données : 2 janvier 2017)**



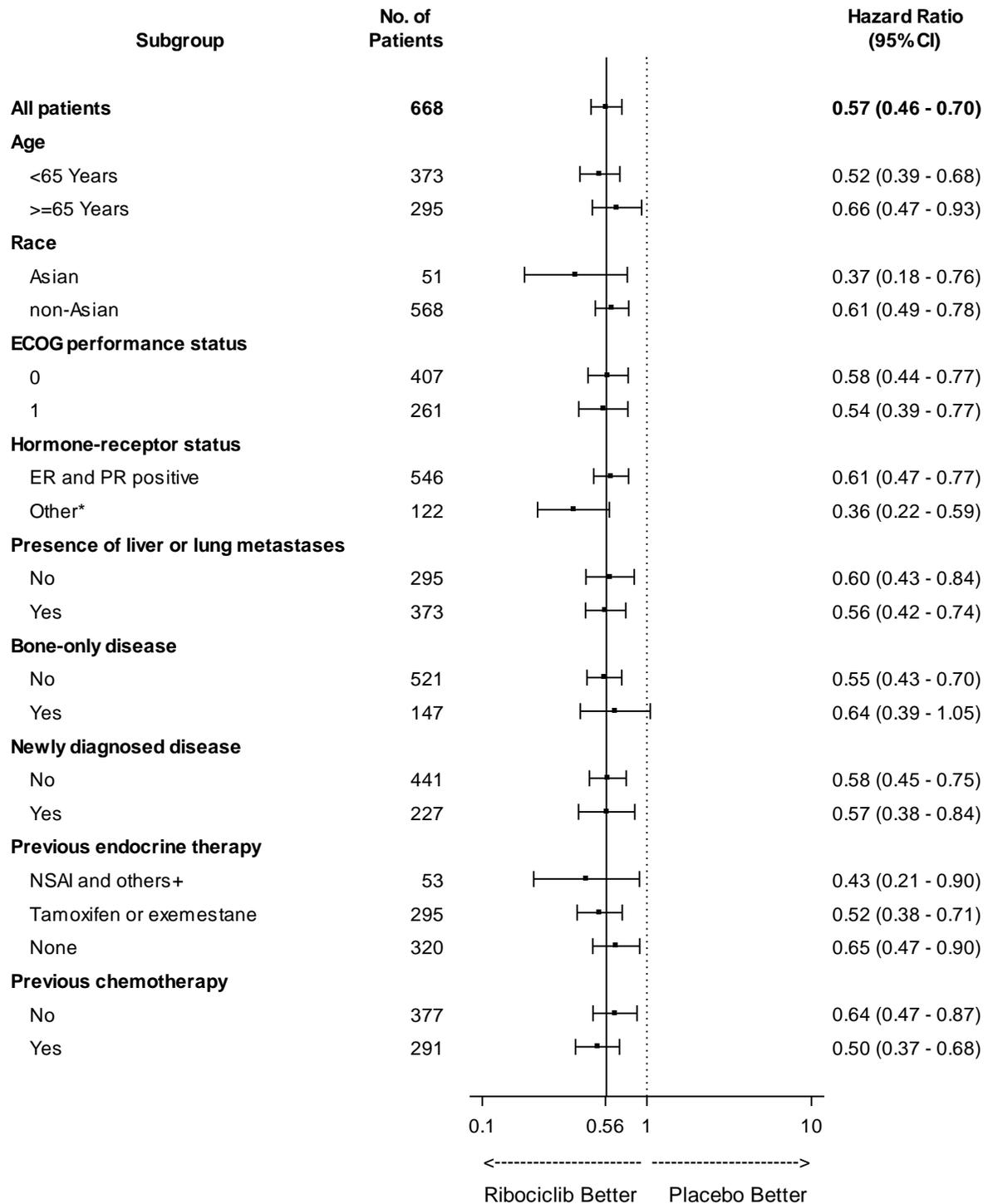
English	French
Event-free probability (%)	Probabilité de survie sans événement (%)
Censoring time	Censuration
No. of events	N <sup>bre</sup> d'événements
Hazard Ratio	RRI
95% CI (0.457, 0.704)	IC à 95 % (0,457, 0,704)
Kaplan-Meier median	Médiane (Kaplan-Meier)
25.3 Months	25,3 mois
16.0 Months	16,0 mois
Log-rank p-value = $9.63 \times 10^{-8}$	Valeur de p (test de Mantel-Haenzel) = $9,63 \times 10^{-8}$

Time (Months)	Mois écoulés
Number of patients still at risk	Nombre de patientes encore à risque
Time	Temps

Chez les porteuses de tumeurs mesurables, le TRG selon l'évaluation menée par le radiologiste local était de 52,7 % (IC à 95 % de 46,6 à 58,9) dans le groupe KISQALI et létrozole, et de 37,1 % (IC à 95 % de 31,1 à 43,2) dans le groupe placebo et létrozole.

**Figure 2**

**Diagramme en forêt de la SSP, fondé sur l'évaluation du chercheur –  
Étude A2301 (ensemble complet de données; date limite de collecte des données :  
2 janvier 2017)**



<b>English</b>	<b>French</b>
All patients	Toutes les patientes
Age <65 Years ≥65 Years	Âge < 65 ans ≥ 65 ans
Race Asian Non-Asian	Race Asiatique Non asiatique
ECOG performance status 0 1	Indice fonctionnel ECOG 0 1
Hormone-receptor status ER and PR positive Other*	Expression des récepteurs hormonaux RE et RP Autre*
Bone-only disease No Yes	Lésions uniquement osseuses Non Oui
Newly diagnosed disease No Yes	Nouveau diagnostic Non Oui
Previous endocrine therapy NSAI and others+ Tamoxifen or exemestane	Traitement endocrinien antérieur IANS et autres+ Tamoxifène ou exémestane
Previous chemotherapy No Yes	Antécédents de chimiothérapie Non Oui
Ribociclib Better	Ribociclib supérieur
Placebo Better	Placebo supérieur
Hazard ratio (95% CI)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)
IMPORTANT NOTE: In all figures, change periods with commas. Examples: 0.0625 0.125 0.25 0.5	 0,0625 0,125 0,25 0,5

Une série d'analyses prédéterminées de sous-groupe de la SSP a été réalisée (date limite de collecte des données : 2 janvier 2017) en fonction de facteurs pronostiques et de caractéristiques initiales afin d'évaluer la constance interne de l'effet du traitement. Dans tous les sous-groupes de patients individuels définis en fonction de l'âge, de la race, des antécédents de chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ou d'hormonothérapie, d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et d'atteinte métastatique osseuse seulement, les résultats obtenus sur le plan de la réduction du risque de progression de la maladie ou de décès étaient en faveur du groupe ribociclib et létrozole, particulièrement en ce qui a trait à l'atteinte hépatique et/ou pulmonaire (RRI de 0,561 [IC à 95 % : 0,424, 0,743], à la survie sans progression médiane [SSPm], soit 24,8 mois par rapport à 13,4 mois, respectivement, dans les groupes ribociclib et placebo) ou à l'absence d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire (RRI de 0,597 [IC à 95 % : 0,426, 0,837], SSPm de 27,6 mois par rapport à 18,2 mois, respectivement, dans les groupes ribociclib et placebo).

## Études de biodisponibilité comparative

L'étude A2103 était une étude à répartition aléatoire, avec permutation et menée en mode ouvert dans un seul centre visant à évaluer la bioéquivalence d'une nouvelle préparation de ribociclib sous forme de comprimé à une préparation de ribociclib sous forme de capsule, ainsi que l'effet des aliments suivant une dose unique de 600 mg administrée par voie orale chez des sujets en bonne santé.

**Tableau 12. Étude A2103**

<b>Ribociclib (3 comprimés à 200 mg) À partir des données saisies</b>				
<b>Moyenne géométrique</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Épreuve</b>	<b>Référence</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 % (bornes inf<sup>re</sup> et sup<sup>re</sup>)</b>
ASC <sub>τ</sub> (h•ng/mL)	10 600 n = 31	10 600 n = 31	1	0,881 à 1,14
ASC <sub>I</sub> (h•ng/mL)*	10 800 n = 31	11 500 n = 30	0,937	0,885 à 0,991
C <sub>max</sub> (ng/mL)	601 n = 31	596 n = 31	1,01	0,869 à 1,17
t <sub>max</sub> (h)	3 n = 31	3 n = 31	0	-4 à 3

Référence : 600 mg de LEE011 en capsule, Épreuve : 600 mg de LEE011 en comprimé.

- Modèle à effets linéaires de paramètres pharmacocinétiques transformés, ayant le traitement, la période et la séquence des traitements pour effets fixes, et les sujets classés dans chaque séquence de traitement pour effet aléatoire.

n = nombre de sujets pour lesquels aucune donnée n'est manquante

-ASC<sub>τ</sub>= ASC<sub>I</sub>last

- Analyse portant sur les paramètres pharmacocinétiques transformés, suivie de transformation inverse en vue d'obtenir une moyenne géométrique corrigée, un rapport de moyennes géométriques et un IC à 90 %.

- t<sub>max</sub> : valeur médiane présentée dans la colonne « Épreuve » et « Référence », écart médian, dans la colonne « Rapport des moyennes géométriques », et valeurs minimales et maximales, dans celle des IC à 90 %.

Source : Tableau 14.2-1.1a

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

Dans le cadre des épreuves biochimiques, le ribociclib inhibe les complexes enzymatiques CDK4-cycline D1 et CDK6-cycline D3, la concentration inhibitrice moyenne ( $CI_{50}$ ) s'établissant respectivement à 0,01 (4,3 ng/mL) et 0,039  $\mu$ M (16,9 ng/mL). Dans une série de kinases sérine/thréonine et de tyrosine kinases, l'inhibition des complexes CDK4-D1 ou CDK6-D3 était sélective, le ribociclib s'est révélé inactif ( $CI_{50} > 10 \mu$ M) sur 34 autres kinases sérine/thréonine et tyrosine kinases et son activité dirigée contre Aurora A, HER1 et LCK a été faible ( $CI_{50}$  de 2,0, 9,0 et 7,7  $\mu$ M, respectivement). Ces résultats appuient la relative inactivité du ribociclib sur les kinases autres que la CDK4 et la CDK6.

Le ribociclib était un inhibiteur puissant de la prolifération cellulaire dans une vaste gamme de lignées de cellules cancéreuses. La présence d'une protéine Rb fonctionnelle était requise pour l'inhibition de la prolifération cellulaire. Les lignées de cellules cancéreuses porteuses d'aberrations génétiques dans les voies de signalisation de CDK4 et de CDK6 étaient particulièrement vulnérables aux effets antiproliférateurs du ribociclib. Dans la lignée de cellules Jeko-1 de lymphome du manteau contenant une translation touchant le gène CCND1 (codant pour la cycline D1), la  $CI_{50}$  relative à l'inhibition de la prolifération cellulaire par le ribociclib s'établissait à 0,080  $\mu$ M, alors que les  $CI_{50}$  de l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb et de l'arrêt de la phase G1 étaient de 0,180 et de 0,100  $\mu$ M, respectivement. Les  $CI_{50}$  de la phosphorylation de la protéine Rb cible, les épreuves sur les cycles cellulaires et la prolifération sont similaires et étayent le lien étroit entre la phosphorylation de la protéine Rb et la transition de la phase G1 à S, l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb entraînant l'arrêt de la phase G1 dans les cellules. Le principal mode d'inhibition de la prolifération cellulaire était l'arrêt de la croissance; aucune mort cellulaire significative n'a été observée. Dans les cellules Jeko-1, les métabolites M4 (LEQ803) et M13 (CCI28) se sont révélés être des inhibiteurs moins puissants que le ribociclib, l'arrêt de la phase G1 survenant à une  $CI_{50} > 13$  fois supérieure à celle du ribociclib.

Le ribociclib a été mis à l'essai sur une série de 47 lignées de cellules de tumeurs mammaires dont l'expression de RE est connue. Les lignées RE<sup>+</sup> à phénotype luminal ont été les plus sensibles au ribociclib, la  $CI_{50}$  étant inférieure à 1  $\mu$ M pour 16 de ces 18 lignées cellulaires, alors qu'elle a été supérieure à 1  $\mu$ M pour la majorité (21 sur 29) des lignées cellulaires RE<sup>-</sup>.

Dans un modèle de xéno greffe MCF7 tumorale mammaire RE<sup>+</sup> humaine chez la souris immunodéprimée, l'administration par voie orale du ribociclib à raison de 75 mg/kg 1 fois par jour en monothérapie a entraîné une exposition à peu près similaire à celle observée avec une dose quotidienne de 400 mg à 600 mg chez l'humain. Le ribociclib a entraîné la régression de la tumeur avec un effet minime sur le poids corporel. Dans un modèle de xéno greffe de tumeurs mammaires RE<sup>+</sup> prélevées chez des patientes (PDX191) chez la souris immunodéprimée, l'emploi du ribociclib à raison de 75 mg/kg/jour a occasionné une inhibition de la croissance tumorale corrélée avec l'inhibition de la phosphorylation de la protéine Rb.

L'efficacité antitumorale du ribociclib et du létrozole a été évaluée chez des souris immunodéprimées dans un modèle de xéno greffe de tumeur mammaire RE<sup>+</sup> primitive prélevée

chez une patiente dont la sensibilité au létrozole était connue. L'association du ribociclib en dose de 75 mg/kg et du létrozole en dose de 2,5 mg/kg, tous deux pris par voie orale tous les jours durant 55 jours, s'est traduite par une plus grande inhibition de la croissance tumorale que l'emploi de l'un ou l'autre de ces agents seuls. L'association du ribociclib et du létrozole a eu une activité antitumorale significativement plus grande du point de vue statistique et a entraîné l'inhibition complète de la croissance tumorale, dans 2 des 10 cas de régression partielle et 2 des 10 cas de régression complète. De plus, la croissance tumorale a mis du temps à reprendre après l'arrêt du traitement.

### **Données pharmacodynamiques secondaires**

L'activité du ribociclib et du LEQ803 sur d'autres protéines que la cible prévue a été évaluée respectivement sur 147 et 144 récepteurs couplés à une protéine G, transporteurs, canaux ioniques, récepteurs nucléaires et enzymes.

On a constaté l'activité du ribociclib sur la phosphodiesterase 4d (PDE4d;  $CI_{50}$  de 0,59  $\mu$ M;  $n = 2$ ), le transporteur VMAT2 vésiculaire des monoamines de rat ( $CI_{50}$  de 6,3  $\mu$ M,  $n = 2$ ), le récepteur de l'orexine de type 2 (inhibition de 70 % à 10  $\mu$ M) et le récepteur de l'apeline (inhibition de 54 % à 10  $\mu$ M). Les  $CI_{50}$  n'ont pas été établies dans le cas des deux derniers récepteurs.

On a constaté l'activité du LEQ803 sur la PDE4d ( $CI_{50}$  de 0,6  $\mu$ M), le canal sérotoninergique de type 3 ( $CI_{50}$  de 2,63  $\mu$ M), le canal neuronal nicotinique alpha 2 ( $CI_{50}$  de 5,7  $\mu$ M), le récepteur cannabinoïde CB1 ( $CI_{50}$  de 28  $\mu$ M), le récepteur périphérique de l'imidazoline I2 de rat (inhibition de 71 % à 10  $\mu$ M), le transporteur VMAT2 vésiculaire des monoamines de lapin (inhibition de 84 % à 10  $\mu$ M) et le site de liaison 2 du canal sodique de cerveau de rat (inhibition de 70 % à 10  $\mu$ M). Les  $CI_{50}$  n'ont pas été établies dans le cas des trois dernières cibles.

Après l'administration de la dose recommandée de 600 mg, la  $C_{max}$  libre clinique de ribociclib est de 1,2  $\mu$ M, celle du LEQ803 étant de 0,03  $\mu$ M.

Comme le ribociclib pris par voie orale ou injecté par voie carotidienne ne traverse pas la barrière hématoencéphalique du rat, la survenue chez l'humain d'effets à médiation centrale découlant d'interactions avec des cibles exprimées dans le système nerveux central (protéine VMAT-2, PDE4d, canal sérotoninergique de type 3, site de liaison 2 du canal sodique de cerveau de rat, canal neuronal nicotinique alpha 2, récepteur de l'orexine de type 2 et récepteur cannabinoïde CB1) est peu probable.

### **Pharmacologie de l'innocuité**

Le ribociclib a entraîné une diminution des courants potassiques hERG dépendante de la concentration dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable, à une  $CI_{50}$  pouvant atteindre 53,0  $\mu$ M.

Le ribociclib a entraîné une inhibition des courants sodiques Nav1.5 dépendante de la concentration dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable, à une  $CI_{50}$  de 24  $\mu$ M.

LEQ803, un important métabolite du ribociclib, a entraîné la suppression des courants hERG dépendante de la concentration dans les cellules HEK293 transfectées de manière stable, à une  $CI_{50}$  de 4,5  $\mu$ M.

Les études d'innocuité cardiaque in vivo ont permis de constater un allongement de l'intervalle QTc lié à la dose et à la concentration chez des chiens, lors d'une exposition prévisible chez l'humain après l'administration de la dose recommandée de 600 mg. Une augmentation du nombre d'extrasystoles ventriculaires a été observée chez un chien qui a reçu une dose unique de 100 mg/kg par voie orale (entraînant une exposition environ 5 fois la C<sub>max</sub> clinique).

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité du ribociclib pris en doses multiples**

La toxicité du ribociclib pris en doses multiples a été caractérisée chez le chien et le rat à des doses pouvant atteindre et comprenant la dose maximale tolérée. Chez le chien, une diminution du poids corporel, des vomissements et une toxicité hépatobiliaire grave sont survenus aux doses de 25 et de 20 mg/kg/jour au cours d'études de 2 et de 4 semaines. Chez le rat, 2 décès potentiellement liés au ribociclib ont été observés chez des mâles après  $\geq 17$  semaines d'administration du médicament à raison de 150 mg/kg/jour. Les deux animaux présentaient une respiration irrégulière, et une augmentation des infiltrats alvéolaires de macrophages a été observée à l'examen microscopique.

Des baisses légères à modérées du nombre d'érythrocytes et de leucocytes circulants corrélées à une hypocellularité de la moelle osseuse et à des atteintes du tissu lymphoïde (atrophie/déplétion lymphocytaire) ont été observées chez le chien et le rat au cours d'études de 2 à 27 semaines chez le rat et de 2 à 39 semaines chez le chien. Ces modifications, de même que des observations touchant la muqueuse intestinale (atrophie), la peau (atrophie) et le tissu osseux (diminution de l'ostéoformation) signalées chez le chien au cours des études de 2 et de 4 semaines, sont considérées comme liées au mode d'action pharmacologique du médicament. Elles étaient réversibles ou partiellement réversibles dans les 4 semaines suivant la fin du traitement.

Des modifications testiculaires comprenant la dégénérescence des tubules séminifères, ainsi que des effets secondaires touchant l'épididyme comprenant la réduction du sperme luminal, la présence de débris cellulaires dans la lumière épидидymaire et la vacuolisation épithéliale, ont été relevés chez le rat et le chien. Au cours d'études de 15 et de 27 semaines chez le rat, la dose sans effet nocif observé (DSENO) s'établissait à 25 mg/kg/jour, alors que lors des études de 15 et de 39 semaines chez le chien, aucune DSENO n'a été établie ( $\leq 1$  mg/kg/jour). Après une période de retrait thérapeutique de 4 semaines, les modifications observées évoquaient un rétablissement partiel. Étant donné la longueur du cycle de spermatogenèse, la période de retrait thérapeutique n'était pas assez longue pour obtenir un rétablissement complet.

Des modifications rénales, notamment la dégénérescence et la régénération concomitantes des cellules de l'épithélium tubulaire, ont été notées chez des rats mâles uniquement aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour au cours des études de 15 et de 27 semaines. Une vacuolisation de l'épithélium des canaux biliaires a été relevée chez les mâles à la dose de 150 mg/kg/jour après 4 et 15 semaines, de même que chez les mâles aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour et chez les femelles à la dose de 300 mg/kg/jour après 27 semaines. Une augmentation de la fréquence et de la gravité des infiltrats alvéolaires de macrophages dans les poumons a été observée chez les mâles aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour au cours de l'étude de 4 semaines, à la dose de 150 mg/kg/jour lors de l'étude de 15 semaines et aux doses

supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour durant l'étude de 27 semaines, de même, chez les femelles, à la dose de 300 mg/kg/jour lors de cette dernière étude. Les modifications touchant le rein, les canaux biliaires et le poumon ont été réversibles après une période de retrait thérapeutique de 4 semaines.

Chez le rat, il a été suggéré que la pathogenèse de la toxicité touchant les canaux biliaires, de l'histiocytose des ganglions lymphatiques et des infiltrats pulmonaires de macrophages serait attribuable à la phospholipidose. Le foie, les canaux biliaires et la vésicule biliaire ont également été désignés comme des organes cibles des effets toxiques chez le chien. Les manifestations observées chez le chien comprennent des altérations prolifératives, la cholestase, des calculs biliaires de type sable et une bile épaisse. Les altérations prolifératives touchant les canaux biliaires intrahépatiques et extrahépatiques pourraient être évocatrices d'une irritation secondaire à l'excrétion du ribociclib ou de ses métabolites par voie biliaire. Les données relatives au bilan de masse chez le rat et le chien montrent que la plus grande partie de la radioactivité liée au ribociclib est éliminée par métabolisme, en faisant intervenir la biotransformation hépatique et l'excrétion biliaire.

Au cours des études sur l'administration de doses multiples chez le rat et le chien, l'exposition au ribociclib à la dose maximale pouvant être employée était généralement inférieure ou semblable à l'exposition chez les patients à la dose maximale recommandée chez l'humain. Par conséquent, même dans le cas des résultats pour lesquels des DSENO ont été établies, l'exposition au ribociclib était inférieure à l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'humain.

### **Toxicité pour la reproduction et la fertilité**

La fertilité n'a pas été évaluée au cours d'une étude portant spécifiquement sur la toxicité. Cependant, les études de toxicité générale sur le ribociclib ont clairement établi que les testicules sont des tissus cibles chez le rat et le chien (voir **Toxicité du ribociclib pris en doses multiples**) et qu'il faut s'attendre à observer une diminution de la fertilité ou une infertilité chez les mâles. Aucun signe histologique constant d'effets sur le système reproducteur de la femelle n'a été observé, et l'effet potentiel du ribociclib sur la fertilité des femelles demeure inconnu.

Dans le cadre d'études portant sur le développement embryonnaire et fœtal, des rates et des lapines ont reçu du ribociclib par gavage en dose atteignant 1000 et 60 mg/kg/jour, respectivement, durant la période de l'organogenèse.

Chez les rates, la dose de 1000 mg/kg/jour était mortelle pour les mères et entraînait une mortalité embryo-fœtale. À la dose de 300 mg/kg/jour, une légère tendance non défavorable à la baisse du gain de poids maternel et à la survenue d'effets toxiques pour les fœtus (faible poids des fœtus accompagné d'altérations osseuses) a été jugée transitoire et/ou liée au plus faible poids des fœtus. Les doses de 50 ou 300 mg/kg/jour n'ont pas entraîné de mortalité embryo-fœtale ou d'effet indésirable sur la morphologie des fœtus. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les mères a été fixée à 300 mg/kg/jour. La dose sans effet observé (DSEO) sur le développement embryo-fœtal a été fixée à 50 mg/kg/jour.

Chez les lapines, les doses de 30 et de 60 mg/kg/jour ont eu des effets indésirables sur le développement embryo-fœtal, comme en témoignait la fréquence plus élevée d'anomalies fœtales (malformations et variantes externes, viscérales et osseuses), et sur la croissance des fœtus (poids plus faible). Parmi les observations figuraient la petite taille des lobes pulmonaires, la présence de vaisseau surnuméraire sur l'arche aortique, la hernie hiatale, l'absence de lobe accessoire ou la

fusion (partielle) de lobes pulmonaires et la petite taille du lobe accessoire (aux doses de 30 et 60 mg/kg), la présence d'une 13<sup>e</sup> côte surnuméraire ou rudimentaire, la déformation de l'os hyoïde et la diminution du nombre de phalanges dans le pouce. On n'a pas observé de mortalité embryo-fœtale. La DSENO chez les mères a été fixée à 30 mg/kg/jour et la DSEO sur le développement embryo-fœtal a été fixée à 10 mg/kg/jour.

Après l'administration des doses de 300 mg/kg/jour aux rates et de 30 mg/kg/jour aux lapines, l'exposition générale maternelle (ASC) était plus faible et 1,5 fois plus élevée que l'exposition observée chez l'humain après l'administration de la plus forte dose recommandée, de 600 mg/jour. Chez l'animal et l'humain, les marges d'exposition aux doses sans effet toxique embryo-fœtal étaient bien inférieures aux concentrations thérapeutiques chez les deux espèces.

Après l'administration d'une dose unique de 50 mg/kg à des rates lactantes, l'exposition au ribociclib est 3,56 fois plus élevée dans le lait que dans le plasma maternel.

### **Génotoxicité**

Le ribociclib s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène durant les essais portant sur des cellules mammifères in vitro avec ou sans activation métabolique et durant une étude in vivo menée chez le rat.

### **Phototoxicité**

Il est établi que le ribociclib absorbe la lumière UVB et UVA. Le ribociclib s'est toutefois révélé dépourvu de pouvoir photosensibilisant notable dans le cadre d'un essai de phototoxicité in vitro. Le risque de photosensibilisation attribuable à l'emploi du ribociclib est jugé faible.

### **Cancérogenèse**

Aucune étude du pouvoir cancérogène du ribociclib n'a été menée.

## RÉFÉRENCES

1. Burris, HA *et al.* First-line Ribociclib + Letrozole In Patients With HR+, HER2– Advanced Breast Cancer Presenting With Visceral Metastases or Bone-only Disease: A Subgroup Analysis of the MONALEESA-2 Trial. Abstract presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6–10, 2016. Abst P4-22-16
2. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11412>
3. Herrera *et al* (2016) Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer; *Cancer Research*, Published OnlineFirst March 28,2016; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0728
4. Hortobagyi G *et al* (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer *NEJM N Engl J Med* 2016; 375(18):1738-1748 November 3, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoal609709
5. Hortobagyi G *et al.* (2018) Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer.
6. Hosford SR and Miller TW(2014); Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways. *Pharmgenomics Pers Med* 2014;7:203–215. doi: 10.2147/PGPM.S52762
7. Infante JR *et al* (2016); A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec 1;22(23):5696-5705.
8. Juric *et al* (2016) Ribociclib (LEE011) and letrozole in estrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (aBC): Phase Ib safety, preliminary efficacy and molecular analysis. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 568)
9. Lange and Yee (2011) Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*; 2011;18(4):C19-24.
10. Miller, TW., Balko, JM., Fox EM, et al ( 2011) ER –Dependent E2F Transcription Can Mediate Resistance to Estrogen Deprivation in Human Breast Cancer ; *Cancer Discovery* 2011;1:338-351. Published OnlineFirst July 20, 2011(DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0101).
11. O’Brien NA, Emmanuelle Di T, Raul A, et al (2014) In vivo efficacy of combined targeting of CDK 4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer. *Cancer Res*;74 (19):4756.
12. O’Shaughnessy J *et al*; First-line Ribociclib + Letrozole in Patients With *De Novo* HR+, HER2– Advanced Breast Cancer: A Subgroup Analysis of the MONALEESA-2 Trial. Abstract Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6–10, 2016. Abstract P4-22-05
13. Sonke, GS *et al.* (2017) Efficacy and safety of ribociclib (LEE011) + letrozole in elderly patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA-2. Abstract presented at: 2017

European Cancer Congress; January 27-30, 2017; Amsterdam. Abstract 2LBA - See more at: <http://www.onclive.com/web-exclusives/ribociclib-both-active-and-safe-in-elderly-patients-with-hrher2-breast-cancer#sthash.Fb14QRbT.dpuf>

14. Verma *et al.* 2018: Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2.
15. Zwijsen RML *et al* (1997) CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell*; 88:405-15.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**  
**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET**  
**EFFICACE DU MÉDICAMENT.**

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**KISQALI<sup>MC</sup>**  
**comprimés de ribociclib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **KISQALI<sup>MC</sup>** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **KISQALI** sont disponibles.

Votre cancer du sein sera traité au moyen de **KISQALI** en association avec le létrozole. Lisez également le feuillet Renseignements destinés aux patients du létrozole.

**Mises en garde et précautions importantes**

**KISQALI ne doit être prescrit et employé que sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement médicamenteux du cancer.**

Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez les personnes qui prennent **KISQALI** :

- **Troubles cardiaques** : douleur ou malaise à la poitrine, palpitations cardiaques, battements cardiaques rapides ou lents, étourdissements, sensation de tête légère, perte de conscience, mort subite
- **Troubles du foie** : démangeaisons, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit
- **Diminution du nombre de globules blancs dans le sang** : fièvre, mal de gorge, ulcères buccaux ou autres signes d'infection

**Pourquoi utilise-t-on KISQALI?**

**KISQALI** est utilisé pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un certain type de cancer du sein qui est parvenu à un stade avancé et ne peut être enlevé au moyen d'une chirurgie, ou qui s'est propagé à d'autres régions de l'organisme. **KISQALI** doit être administré en association avec un autre médicament contre le cancer du sein appelé *létrozole*.

### **Comment KISQALI agit-il?**

KISQALI fait partie d'une famille de médicaments appelés *inhibiteurs de kinases*. Ces médicaments agissent en freinant la division et la croissance des cellules cancéreuses.

KISQALI doit être employé en association avec un autre médicament anticancéreux, le létrozole. Lorsqu'il est administré en association avec le létrozole, KISQALI pourrait ralentir la croissance et la propagation des cellules de cancer du sein.

### **Quels sont les ingrédients de KISQALI?**

Ingrédients médicinaux : succinate de ribociclib.

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé); cellulose microcristalline; crospovidone (type A); dioxyde de silice colloïdal; dioxyde de titane (E171); gomme de xanthane; hydroxypropylcellulose de basse substitution; lécithine (soya) (E322); oxyde de fer noir (E172); oxyde de fer rouge (E172); stéarate de magnésium; talc.

### **À quoi KISQALI ressemble-t-il et quel est le contenu de son emballage?**

KISQALI est offert sous forme de plaquettes alvéolées en aluminium.

Le comprimé est violet grisâtre pâle, non rainuré, rond, courbé et à bords biseautés. Il porte en creux l'inscription « RIC » d'un côté et « NVR » de l'autre.

### **Sous quelles formes se présente KISQALI?**

Comprimés; 200 mg ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib)

### **KISQALI ne doit pas être utilisé si :**

- Vous êtes allergique (hypersensible) au succinate de ribociclib ou à tout autre ingrédient de KISQALI.
- Si vous croyez être allergique à l'une de ces substances, consultez votre médecin.

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre KISQALI. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si vous :**

- avez de la fièvre, un mal de gorge ou des ulcères buccaux en raison d'une infection (signes d'un faible taux de globules blancs).
- avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de foie.
- avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes cardiaques comme des battements, une fréquence ou un rythme cardiaques irréguliers, ou des taux faibles de potassium, de magnésium, de calcium ou de phosphore dans le sang.

- avez des antécédents familiaux de mort subite causée par un arrêt cardiaque.
- êtes déshydraté et souffrez de vomissements excessifs ou d'un trouble alimentaire.
- souffrez d'un diabète.
- êtes atteint d'une maladie appelée « neuropathie autonome » qui cause des problèmes de tension artérielle, de fréquence cardiaque, de transpiration, d'incontinence urinaire et anale et de digestion.
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir; KISQALI peut nuire à l'enfant à naître. Si vous êtes apte à concevoir, votre médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant que vous commenciez à prendre le médicament. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant au moins 21 jours après l'arrêt de celui-ci. Demandez à votre médecin comment éviter de tomber enceinte.
- allaitez ou prévoyez le faire;
- prenez des médicaments ou des suppléments.

### **Autres mises en garde :**

Avant que vous commenciez à prendre KISQALI et à intervalles réguliers durant votre traitement, votre professionnel de la santé procédera à des tests sanguins et à une électrocardiographie (ECG) pour évaluer le fonctionnement de votre cœur.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** KISQALI peut entraîner de la fatigue et provoquer des étourdissements. Par conséquent, faites preuve de prudence si vous devez prendre le volant ou utiliser des machines pendant que vous prenez KISQALI.

### **Au cours du traitement par KISQALI, informez votre médecin sans tarder si :**

- vous vous sentez faible et avez de la fièvre, des frissons et des infections fréquentes accompagnées de signes comme le mal de gorge ou les ulcères buccaux. Cela pourrait être dû à un faible taux de globules blancs;
- vous ressentez de la fatigue et avez des démangeaisons, la peau jaune, des nausées, des vomissements, le blanc des yeux jaune, une perte d'appétit, une douleur au ventre, une urine foncée ou brune ou des saignements ou des bleus plus fréquents qu'en temps normal. Ce pourrait être des signes de problème de foie;
- vous avez une douleur ou un inconfort à la poitrine, des battements de cœur plus rapides ou plus lents, des palpitations, les lèvres bleues, une sensation de tête légère, des étourdissements ou une perte de conscience, si vous avez du mal à respirer ou si votre peau ou vos jambes enflent. Ce pourrait être des signes de problème de cœur.

### **Enfants et adolescents (moins de 18 ans)**

KISQALI ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Fertilité chez l'homme**

KISQALI peut réduire la fertilité chez les patients de sexe masculin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien lorsque vous vous en faites prescrire un nouveau.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec KISQALI :**

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, notamment les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole, le voriconazole, l'amphotéricine B et le posaconazole, ou certains médicaments utilisés pour traiter certains types d'infections bactériennes, comme la télithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine et la pentamidine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la malaria comme la quinine et la chloroquine;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida, comme le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir, le télaprévir et l'éfavirenz;
- certains médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie ou les convulsions (antiépileptiques/anticonvulsivants), comme la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampine et le midazolam;
- le millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*), un produit naturel utilisé pour traiter la dépression et d'autres problèmes de santé;
- certains médicaments qui servent à traiter les troubles du rythme cardiaque, par exemple l'amiodarone, le disopyramide, le procainamide, la quinidine et le sotalol, la dronédarone, la flécaïnide et la propafénone;
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, comme l'ivabradine, les bêtabloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes des récepteurs alpha<sub>2</sub>-adrénergiques, les inhibiteurs de canaux I<sub>f</sub> et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate;
- certains médicaments qui servent à traiter la hausse de la tension artérielle, comme le vérapamil, les diurétiques de l'anse, le thiazide et d'autres diurétiques (« médicaments qui font uriner »);
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale, comme l'olanzapine, la chlorpromazine, le pimozone, l'halopéridol, le dropéridol et la ziprasidone;
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine, l'amitriptyline, l'imipramine et la maprotiline;
- certains médicaments qui servent à traiter les migraines, comme la dihydroergotamine et l'ergotamine;
- certains anesthésiques utilisés lors d'interventions chirurgicales et des médicaments contre la douleur, comme l'alfentanil, le fentanyl et la méthadone;
- certains médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire chez les personnes qui ont subi une greffe d'organe, comme la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus;
- certains médicaments qui servent à traiter le cancer, comme l'ondansétron, le sunitinib, le nilotinib, le cécitinib, le vandétanib, le trioxyde d'arsenic et le vorinostat;

- certains médicaments qui servent à traiter des problèmes respiratoires (l'asthme), comme le salmétérol et le formotérol;
- la dompéridone, utilisée pour augmenter la production de lait chez les femmes qui allaitent;
- l'anagrélide, utilisé pour traiter les taux élevés de plaquettes sanguines;
- les corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'enflure et inhiber le système immunitaire;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), utilisés pour traiter les brûlures d'estomac;
- les laxatifs et les lavements.
- Évitez de consommer des grenades et des pamplemousses ainsi que le jus de ces fruits pendant le traitement par KISQALI.

Si vous prenez déjà KISQALI et que l'on vous prescrit un médicament que vous n'avez encore jamais pris durant l'emploi de KISQALI, dites-le à votre professionnel de la santé.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr que les médicaments que vous prenez font partie de la liste ci-dessus.

### **Comment prendre KISQALI?**

Prenez toujours KISQALI en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Votre médecin ou votre pharmacien vous dira combien de comprimés vous devez prendre et quels jours les prendre. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne modifiez pas la dose ni le schéma d'administration de KISQALI sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.

Ne dépassez pas la dose recommandée prescrite par votre professionnel de la santé.

**Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse** pendant que vous prenez KISQALI. Cela peut augmenter la quantité de KISQALI dans la circulation sanguine et influencer la manière dont agit KISQALI.

- Vous devrez prendre KISQALI une fois par jour, avec ou sans aliments, pendant 21 jours consécutifs. Ensuite, vous cesserez de le prendre pendant 7 jours.
- Prendre KISQALI **à la même heure du jour** vous aidera à vous souvenir du moment où vous devez prendre votre médicament. Il est préférable de prendre KISQALI le matin.
- Les comprimés KISQALI doivent être **avalés entiers** (ils ne doivent pas être croqués, écrasés ni coupés avant d'être avalés). Il faut éviter d'ingérer un comprimé cassé, fissuré ou non intact.
- Les comprimés KISQALI peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Les comprimés KISQALI doivent être pris en association avec le létrozole. Votre professionnel de la santé vous dira exactement combien de comprimés KISQALI vous devez prendre; il vous dira aussi quelle dose de létrozole vous devez prendre et à quel moment la prendre.

Il est très important de suivre les conseils de votre professionnel de la santé. Si vous présentez des effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre moins de

médicament, de sauter une dose ou de cesser le traitement.

### **Dose de départ habituelle**

600 mg administrés par voie orale (3 comprimés dosés à 200 mg) une fois par jour avec ou sans aliments pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement.

Continuez de prendre KISQALI tant et aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous indique de le faire. KISQALI doit être pris longtemps, possiblement durant plusieurs mois ou années. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé pour s'assurer que le traitement a l'effet souhaité.

### **Surdose**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de KISQALI, ou si quelqu'un d'autre a pris votre médicament par mégarde, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Montrez l'emballage de KISQALI. Un traitement médical pourrait être nécessaire.

### **Dose oubliée**

Si vous avez oublié de prendre une dose ou si vous vomissez après avoir pris une dose, ne la prenez pas ce jour-là. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Ne doublez pas la dose suivante pour compenser une dose oubliée. Attendez plutôt le moment de la prochaine dose et prenez la dose habituelle qui vous a été prescrite.

### **Si vous cessez de prendre KISQALI**

L'arrêt du traitement par KISQALI peut aggraver votre état. N'arrêtez pas de prendre KISQALI à moins que votre professionnel de la santé vous demande de le faire.

Si vous avez la moindre question au sujet de l'utilisation de KISQALI, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KISQALI?**

Lorsque vous prenez KISQALI, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

**Certains effets secondaires sont très fréquents** (*peuvent toucher plus de 1 personne sur 10*).

- Diminution de l'appétit
- Essoufflement, difficulté à respirer
- Douleur au dos
- Nausées
- Diarrhée
- Vomissements

- Constipation
- Ulcères dans la bouche accompagnés d'inflammation des gencives
- Douleurs abdominales
- Perte ou raréfaction des cheveux et des poils
- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Fatigue
- Faiblesse
- Fièvre
- Maux de tête
- Difficulté à s'endormir
- Enflure des mains, des chevilles ou des pieds

**Certains effets secondaires sont fréquents** (*peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10*)

- Larmolement
- Sécheresse des yeux
- Saignements de nez
- Goût étrange dans la bouche
- Dérangement d'estomac, indigestion
- Rougeur de la peau
- Perte de poids

**KISQALI** peut entraîner des anomalies des résultats d'analyses sanguines (telles que des hausses du taux de créatinine ou des baisses du taux de phosphate). Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENTS</b> <b>Faible taux de globules blancs :</b> fièvre, mal de gorge ou ulcères buccaux en raison d'une infection			√
<b>Problèmes de foie :</b> démangeaisons, coloration jaune de la peau, nausées, vomissements, coloration jaune du blanc des yeux, perte d'appétit, douleur au ventre, urine foncée ou brune, ou saignements ou bleus plus fréquents qu'en temps normal			√
<b>Anémie (faible taux de globules rouges) :</b> fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
<b>Infection des voies urinaires :</b> douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, présence de sang dans l'urine, envie fréquente d'uriner		√	
<b>FRÉQUENTS</b> <b>Faible taux de plaquettes :</b> saignements spontanés ou apparition soudaine de bleus			√
<b>Neutropénie fébrile :</b> mal de gorge ou ulcères buccaux accompagnés d'un seul épisode de fièvre au cours duquel la température corporelle dépasse 38,3 °C (ou) d'une fièvre au cours de laquelle la température corporelle est supérieure à 38 °C pendant plus d'une heure, avec ou sans infection			√

<b>Faible taux de potassium dans le sang :</b> battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire			√
<b>Faibles taux de calcium dans le sang :</b> crampes et spasmes musculaires, engourdissement et sensation de picotement dans les mains, les pieds et le visage			√
<b>Pertes de conscience</b> (syncope)			√
<b>Problèmes cardiaques :</b> battements cardiaques irréguliers (modification de l'activité électrique du cœur qui peut causer la mort subite), douleur ou malaise à la poitrine, étourdissements, palpitations			√
<b>PEU FRÉQUENTS</b> <b>Caillot sanguin dans le poumon :</b> douleur intense et soudaine à la poitrine et difficulté à respirer, crachats contenant du sang, respiration et battements cardiaques rapides			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> <b>Réactions allergiques graves :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la marche à suivre pour faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez pas KISQALI après la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Conservez KISQALI à une température n'excédant pas 30 °C. Gardez le médicament dans son emballage original afin de le protéger de l'humidité.
- Ne prenez pas ce médicament si son emballage est endommagé ou a été ouvert.

Consultez votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

### **Pour en savoir plus sur KISQALI**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada, (<http://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site Web du fabricant (<http://www.novartis.ca>) ou en composant le 1-800-363-8883 (sans frais).

KISQALI est une marque déposée.

Ce dépliant a été rédigé par :  
Novartis Pharma Canada inc.  
Dorval (Québec)  
H9S 1A9

Dernière révision : 5 septembre 2019