

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

RÉSUMÉ DU PROFIL DE TOLÉRANCE

Réduction de dose suite à la survenue d'événements indésirables, quel que soit le lien de causalité :

- **Cancer du sein précoce** : 22,8 % des patients recevant KISQALI® en association avec un IA dans l'étude clinique de phase III.
- **Cancer du sein avancé ou métastatique** : 39,5 % des patientes recevant KISQALI® dans les études cliniques de phase III quelle que soit l'association.

Arrêt définitif :

- **Cancer du sein précoce** : 19,7 % des patients ayant reçu KISQALI® en association avec un IA dans l'étude clinique de phase III.
- **Cancer du sein avancé ou métastatique** : 8,7 % des patientes ayant reçu KISQALI® en association dans les études cliniques de phase III.

Les EIs les plus fréquents et les EIs de grade 3/4 les plus fréquents (respectivement rapportés à une fréquence ≥ 20 % et ≥ 2 %) dans les données groupées pour lesquels :

- la fréquence sous KISQALI® en association avec un IA est supérieure à la fréquence sous IA seul (**cancer du sein précoce**)
- la fréquence de KISQALI® plus une des associations est supérieure à la fréquence du placebo plus une des associations (**cancer du sein avancé ou métastatique**) étaient :

Tous confondus		Grade 3/4	
Cancer du sein précoce	Cancer du sein avancé ou métastatique	Cancer du sein précoce	Cancer du sein avancé ou métastatique
Neutropénie, les infections, les nausées, les céphalées, la fatigue, la leucopénie et les anomalies du bilan hépatique	Neutropénie, les infections, les nausées, la fatigue, les diarrhées, la leucopénie, les vomissements, les céphalées, la constipation, l'alopécie, la toux, les rashes, les dorsalgies, l'anémie et les anomalies du bilan hépatique	Neutropénie, les anomalies du bilan hépatique et la leucopénie	Neutropénie, la leucopénie, les anomalies du bilan hépatique, la lymphopénie, les infections, les dorsalgies, l'anémie, la fatigue, l'hypophosphatémie et les vomissements.

Cancer du sein précoce

L'évaluation de la tolérance globale de KISQALI® repose sur les données provenant des 2 525 patients ayant reçu KISQALI® en association avec un IA et qui ont été inclus dans l'étude clinique de phase III randomisée, en ouvert, NATALEE.

Cancer du sein avancé ou métastatique

L'évaluation de la tolérance globale de KISQALI® repose sur l'ensemble des données regroupées provenant des 1 065 patientes ayant reçu KISQALI® en association avec une hormonothérapie (N=582 en association avec un inhibiteur de l'aromatase et N=483 en association avec du fulvestrant) et qui ont été incluses dans des études cliniques de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées par placebo, MONALEESA-2, MONALEESA-7 sous-groupe IANS et MONALEESA-3.

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES DE PHASE III ET LORS DE LA SURVEILLANCE APRÈS COMMERCIALISATION

Cancer du sein précoce :

La durée médiane d'exposition au traitement par KISQALI® à travers l'étude était de 33,0 mois (69,4 % des patients exposés pendant une durée > 24 mois et 42,8 % des patients ayant terminé le schéma de 36 mois de traitement par KISQALI®).

Cancer du sein avancé ou métastatique :

La durée médiane d'exposition au traitement par KISQALI® à travers l'ensemble des données regroupées des études de phase III était de 19,2 mois (61,7 % des patientes exposées pendant une durée ≥ 12 mois).

IA : Inhibiteur de l'Aromatase.

Fréquence (Très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles))	Patients atteints d'un cancer du sein précoce avec ribociclib à la dose initiale de 400 mg	Patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique avec ribociclib à la dose initiale de 600 mg
Infections et infestations		
Très fréquent	Infections ¹	Infections ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Neutropénie, leucopénie	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, lymphopénie	Thrombocytopénie, neutropénie fébrile
Rare	Neutropénie fébrile	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	-	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hypocalcémie, hypokaliémie, diminution de l'appétit	Hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Céphalées	Céphalées, étourdissements
Fréquent	Étourdissements	Vertiges
Affections oculaires		
Fréquent	-	Augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		
Fréquent	-	Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Toux	Dyspnée, toux
Fréquent	Dyspnée, maladie pulmonaire interstitielle (MPI) / pneumopathie	Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) / pneumopathie
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées, diarrhées, constipation, douleurs abdominales ²	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, douleurs abdominales ² , stomatite, dyspepsie
Fréquent	Vomissements, stomatite ³	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hépatotoxicité ⁴	Hépatotoxicité ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie, rash ⁵ , prurit
Fréquent	Rash ⁵ , prurit	Sécheresse cutanée, érythème, vitiligo
Rare	-	Érythème polymorphe
Fréquence indéterminée	-	Nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	-	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue, asthénie, pyrexie	Fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie
Fréquent	Œdème périphérique, douleur oropharyngée	Douleur oropharyngée, sécheresse buccale
Investigations		
Très fréquent	Anomalies du bilan hépatique ⁶	Anomalies du bilan hépatique ⁶
Fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme	Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme

¹ Infections : infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires, gastroentérite (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), sepsis (< 1 % uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique).

² Douleurs abdominales : douleur abdominales, douleurs abdominales supérieures.

³ Stomatite pour le cancer du sein précoce inclut : stomatite, mucite.

⁴ Hépatotoxicité : cytolysé hépatique, atteinte hépatocellulaire (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), lésion hépatique iatrogène (< 1 % chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), hépatotoxicité, insuffisance hépatique (uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique), hépatite auto-immune (un cas isolé chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et un cas isolé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique).

⁵ Rash : rash cutané, rash maculo-papuleux, rash prurigineux.

⁶ Anomalies du bilan hépatique : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation de la bilirubinémie.

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP de KISQALI®.
Pour une information complète, se référer au RCP de KISQALI®.

DESCRIPTION D'EFFETS INDÉSIRABLES SÉLECTIONNÉS (DONNÉES ISSUES DES ÉTUDES DE PHASE III)

Neutropénie

- Effet indésirable le plus fréquemment rapporté :
 - Cancer du sein précoce** : **62,5 %** des patients recevant KISQALI[®] + un IA.
 - Cancer du sein avancé ou métastatique** : **75,4 %** des patientes du groupe KISQALI[®] + une des associations.
- Diminution de la numération des neutrophiles de grade 3 ou 4 (basée sur les résultats de laboratoire) :
 - Cancer du sein précoce** : **45,1 %** des patients recevant KISQALI[®] + un IA
 - Cancer du sein avancé ou métastatique** : **62 %** des patientes recevant KISQALI[®] + une des associations.
- Délai médian d'apparition d'une neutropénie de grade 2, 3 ou 4 :
 - Cancer du sein précoce** : **0,6 mois**
 - Cancer du sein avancé ou métastatique** : **17 jours**
- Délai médian de résolution d'un grade ≥ 3 (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade < 3) après une interruption et/ou une réduction et/ou un arrêt de traitement :
 - Cancer du sein précoce** : **0,3 mois** dans le bras KISQALI[®] + un IA
 - Cancer du sein avancé ou métastatique** : **12 jours** dans le groupe de traitement KISQALI[®] + une des associations
- Neutropénies fébriles :
 - Cancer du sein précoce** : **0,3 %** des patients exposés à KISQALI[®] + un IA
 - Cancer du sein avancé ou métastatique** : environ **1,7 %** des patientes exposées à KISQALI[®]
- Arrêts de traitement en raison d'une neutropénie étaient peu fréquents :
 - Cancer du sein précoce** : **1,1 %** chez les patients recevant KISQALI[®] + un IA.
 - Cancer du sein avancé ou métastatique** : **0,8 %**

Les recommandations de modification de la dose et prise en charge en cas de neutropénie sont détaillées dans le Tableau 2 à la partie « Posologie et mode d'administration »

Tous les patients devront être informés de la nécessité de signaler rapidement tout accès de fièvre.

Toxicité hépatobiliaire

Dans les études cliniques de phase III chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, des augmentations des transaminases ont été observées.

	Cancer du sein précoce		Cancer du sein avancé ou métastatique	
	KISQALI [®] + un IA	Groupe placebo + un IA	KISQALI [®] + une des associations	Groupe placebo + une des associations
Événements	26,4 %	11,2 %	27,3 %	19,6 %
Événements de grade 3/4	8,6 %	1,7 %	13,2 %	6,1 %
Augmentation de grade 3 ou 4 des ALAT	-	-	11,2 %	1,7 %
Augmentation de grade 3 ou 4 des ASAT	-	-	7,8 %	2,1 %

Cancer du sein précoce

- Interruptions de traitement en raison d'événements de toxicité hépatobiliaire : **12,4 %** des patientes traitées par KISQALI[®] + un IA, essentiellement en raison d'une **augmentation des ALAT (10,1 %)** et/ou d'une **augmentation des ASAT (6,8 %)**.
- Ajustement posologique en raison d'événements de toxicité hépatobiliaire : **2,6 %** des patientes traitées par KISQALI[®] + un IA, essentiellement en raison d'une **augmentation des ALAT (1,9 %)** et/ou d'une **augmentation des ASAT (0,6 %)**.
- Arrêt du traitement par KISQALI[®] a été nécessaire en raison d'anomalies du bilan hépatique ou d'une hépatotoxicité : **respectivement 8,9 % et 0,1 %** des patients (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).
- Élévation des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4 (études cliniques de phase III) : **80,9 % (165/204) survenues au cours des 6 premiers mois de traitement**.

Parmi les patientes qui présentaient une augmentation des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4, le délai médian d'apparition était de **2,8 mois** pour le bras KISQALI[®] + un IA. Le délai médian de résolution (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade ≤ 2) était de **0,7 mois** dans le bras KISQALI[®] + un IA.

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ; **IA** : Inhibiteur de l'Aromatase.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP de KISQALI[®].
Pour une information complète, se référer au RCP de KISQALI[®].

Des augmentations des ALAT ou des ASAT > 3 fois la LSN associées à une augmentation de la bilirubine totale > 2 fois la LSN, avec des valeurs de phosphatase alcaline normales, sont survenues chez **8 patients** traités par KISQALI[®] + un IA (chez 6 patients, les valeurs des ALAT ou des ASAT sont revenues à la normale dans les 65 à 303 jours après l'arrêt du traitement par KISQALI[®]).

Cancer du sein avancé ou métastatique

- Interruptions de traitement et/ou des ajustements posologiques en raison d'événements de toxicité hépatobiliaire : **12,3 %** des patientes traitées par KISQALI[®] + une des associations, essentiellement en raison d'une **augmentation des ALAT (7,9 %)** et/ou d'une **augmentation des ASAT (7,3 %)**.
- Arrêt du traitement par KISQALI[®] + une des associations a été nécessaire en raison d'anomalies du bilan hépatique ou d'une hépatotoxicité : **respectivement 2,4 % et 0,3 %** des patientes (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).
- élévation des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4 (études cliniques de phase III) : **70,9 % (90/127) survenues au cours des 6 premiers mois de traitement**.

Parmi les patientes qui présentaient une augmentation des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4, le délai médian d'apparition était de **92 jours** pour les bras KISQALI[®] + une des associations. Le délai médian de résolution (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade ≤ 2) était de **21 jours** dans les bras KISQALI[®] + une des associations.

Des augmentations des ALAT ou des ASAT > 3 fois la LSN associées à une augmentation de la bilirubine totale > 2 fois la LSN, avec une phosphatase alcaline normale, en l'absence de cholestase, sont survenues chez **6 patientes** (4 patientes dans l'étude A2301 [MONALEESA-2], chez qui les valeurs biologiques sont revenues à la normale dans les 154 jours et 2 patientes dans l'étude F2301 [MONALEESA-3], chez qui les valeurs biologiques sont revenues à la normale dans les 121 et 532 jours respectivement, après l'arrêt du traitement par KISQALI[®]).

Il n'y a pas eu de cas de ce type rapporté dans l'étude E2301 (MONALEESA-7).

Les recommandations de modification de la dose et prise en charge en cas de toxicités hépatobiliaires sont détaillées dans le Tableau 3 à la partie « Posologie et mode d'administration »

Allongement du QT

Dans l'étude de phase III chez les patients atteints d'un **cancer du sein précoce**, des événements d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez **5,3 %** des patients dans le bras KISQALI[®] associé à un IA et **1,4 %** des patients dans le bras IA seul. Dans le bras KISQALI[®] associé à un IA, les événements d'allongement de l'intervalle QT étaient essentiellement un QT prolongé à l'ECG (4,3 %), qui était le seul effet indésirable de KISQALI[®] confirmé. Des interruptions de traitement en raison d'un allongement de l'intervalle QT et de syncope ont été rapportées chez **1,1 %** des patients traités par KISQALI[®]. Des ajustements posologiques en raison d'un allongement de l'intervalle QT ont été rapportés chez **0,1 %** des patients traités par KISQALI[®].

Une analyse centrale des résultats d'ECG a détecté **10 patients (0,4 %)** et **4 patients (0,2 %)** avec au moins un intervalle QTcF > 480 ms post-valeur initiale respectivement pour le bras KISQALI[®] associé à un IA et pour le bras IA seul. Parmi les patients qui présentaient un allongement de l'intervalle QTcF > 480 ms dans le bras KISQALI[®] associé à un IA, le délai médian d'apparition était de 15 jours et ces changements étaient réversibles avec une interruption de traitement et/ou un ajustement posologique. Une modification de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale a été observée chez **19 patients (0,8 %)** dans le bras KISQALI[®] associé à un IA et un intervalle QTcF > 500 ms post-valeur initiale a été observé chez **3 patients (0,1 %)** dans le bras KISQALI[®] associé à un IA.

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7) chez les patientes atteintes d'un **cancer du sein avancé ou métastatique**, l'allongement moyen observé du QTcF par rapport à la valeur initiale était approximativement **10 ms** plus élevé dans le sous-groupe tamoxifène plus placebo comparé au sous-groupe IANS plus placebo, suggérant que le tamoxifène seul avait un effet d'allongement du QTcF qui peut contribuer aux valeurs du QTcF observées dans le groupe KISQALI[®] associé à du tamoxifène. Dans le bras placebo, un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale est apparu chez **6/90 (6,7 %)** des patientes ayant reçu du tamoxifène et chez **aucune** des patientes ayant reçu un IANS (voir rubrique 5.2 du RCP). Un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale a été observé chez **14/87 (16,1 %)** des patientes ayant reçu KISQALI[®] en association avec du tamoxifène et chez **18/245 (7,3 %)** des patientes ayant reçu KISQALI[®] en association avec un IANS. **La prise de KISQALI[®] n'est pas recommandée en association avec le tamoxifène** (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dans les études cliniques de phase III, **9,3 %** des patientes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique dans les bras KISQALI[®] plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et **3,5 %** des patientes dans les bras placebo plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant ont présenté au moins un événement d'allongement de l'intervalle QT (notamment QT prolongé à l'ECG et syncope). L'analyse des données d'ECG a montré que **15 patientes (1,4 %)** avaient une valeur QTcF > 500 ms post-valeur initiale, et que **61 patientes (5,8 %)** avaient une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointes rapportés. Des interruptions de traitement/ajustements posologiques ont été rapportés chez 2,9 % des patientes traitées par KISQALI[®] plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant en raison d'un QT prolongé à l'ECG et d'une syncope.

L'analyse des résultats d'ECG a détecté **55 patientes (5,2 %)** et **12 patientes (1,5 %)** avec au moins un QTcF > 480 ms post-valeur initiale respectivement pour les bras KISQALI[®] plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et pour les bras placebo plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant. Parmi les patientes qui avaient un allongement de QTcF avec une valeur > 480 ms, le délai médian d'apparition était de 15 jours quelle que soit l'association et ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement et/ou lors d'une diminution de la dose (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2 du RCP).

ALAT : Alanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ; **ECG** : ElectroCardioGramme ; **IA** : Inhibiteur de l'Aromatase ; **IANS** : Inhibiteur de l'Aromatase Non Stéroïdien ; **LSN** : Limite Supérieure de la Normale.

**Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP de KISQALI[®].
Pour une information complète, se référer au RCP de KISQALI[®].**

Patients avec une insuffisance rénale

Dans l'étude clinique de phase III chez les patients atteints d'un **cancer du sein précoce**, 983 patients ayant une insuffisance rénale légère et 71 patients ayant une insuffisance rénale modérée ont été traités avec ribociclib. Aucun patient présentant une insuffisance rénale sévère n'a été inclus (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dans les trois études pivotales, 341 patientes atteintes d'un **cancer du sein avancé ou métastatique** ayant une insuffisance rénale légère et 97 patientes ayant une insuffisance rénale modérée ont été traitées avec ribociclib. Aucune patiente présentant une insuffisance rénale sévère n'a été incluse (voir rubrique 5.1 du RCP). Il y avait une corrélation entre le degré d'insuffisance rénale initial et les valeurs de la créatinine sanguine pendant le traitement.

Des taux légèrement augmentés de l'allongement de l'intervalle QT et de thrombocytopénie ont été observés chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Les recommandations pour la surveillance et l'ajustement de dose de ces toxicités figurent aux rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Maladie viscérale grave

L'efficacité et la tolérance de ribociclib n'ont pas été étudiées.

Neutropénie

En fonction de la sévérité de la neutropénie, le traitement par KISQALI[®] peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

Toxicité hépatobiliaire

Un bilan hépatique doit être réalisé avant de commencer le traitement par KISQALI[®].

Après l'initiation du traitement, la fonction hépatique doit être surveillée.

En fonction de la sévérité de l'augmentation des transaminases, le traitement par KISQALI[®] peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement.

Aucune recommandation n'a été établie pour les patients ayant des valeurs initiales d'ASAT/ALAT \geq à un grade 3.

Allongement de l'intervalle QT

L'utilisation de KISQALI[®] doit être évitée chez les patients qui ont déjà, ou qui ont un risque significatif de développer un allongement du QTc. Cela comprend les patients :

- avec un syndrome du QT long ;
- avec une cardiopathie non contrôlée ou significative incluant un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable et des bradyarythmies ;
- avec des anomalies électrolytiques.

L'utilisation de KISQALI[®] avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée car cela pourrait entraîner un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1 du RCP). Si la co-administration de KISQALI[®] avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de KISQALI[®] doit être modifiée comme décrit en rubrique 4.2 du RCP.

D'après les résultats de l'étude E2301 (MONALEESA-7), l'utilisation de KISQALI[®] en association avec le tamoxifène n'est pas recommandée (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

Cancer du sein précoce

Dans l'étude O12301C (NATALEE), un allongement > 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale a été observé chez 19 (0,8 %) des patients ayant reçu KISQALI[®] en association avec un IA.

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement. Le traitement par KISQALI[®] ne doit être instauré que chez les patients ayant des valeurs du QTcF inférieures à 450 ms. Un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle, puis si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, un contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) doit être effectué avant l'instauration du traitement, au début des 6 premiers cycles et ensuite si cliniquement indiqué. Toute anomalie doit être corrigée avant de commencer le traitement par KISQALI[®] et pendant le traitement par KISQALI[®].

En fonction de l'allongement du QT observé au cours du traitement, le traitement par KISQALI[®] peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 4 (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2 du RCP).

Cancer du sein avancé ou métastatique

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7), un allongement > 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale a été observé chez 14/87 (16,1 %) des patientes ayant reçu KISQALI[®] en association avec du tamoxifène et chez 18/245 (7,3 %) des patientes ayant reçu KISQALI[®] en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS).

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement. Le traitement par KISQALI[®] ne doit être instauré que chez les patientes ayant des valeurs du QTcF inférieures à 450 ms. Un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle, puis si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ; **ECG** : ÉlectroCardioGramme ; **IA** : Inhibiteur de l'Aromatase.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, un contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) doit être effectué avant l'instauration du traitement, au début des 6 premiers cycles et ensuite si cliniquement indiqué. Toute anomalie doit être corrigée avant de commencer le traitement par KISQALI[®] et pendant le traitement par KISQALI[®].

En fonction de l'allongement du QT observé au cours du traitement, le traitement par KISQALI[®] peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 4 (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2 du RCP).

Réactions cutanées sévères

Une nécrolyse épidermique toxique (NET) a été rapportée lors de traitement par KISQALI[®]. Si des signes et symptômes évocateurs de réactions cutanées sévères (par exemple, une éruption cutanée progressive et étendue souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses) apparaissent, KISQALI[®] doit être interrompu immédiatement.

Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie

Une maladie pulmonaire interstitielle (MPI)/pneumopathie a été rapportée lors d'un traitement par KISQALI[®]. Les symptômes pulmonaires révélateurs d'une MPI/pneumopathie pouvant inclure l'hypoxie, la toux et la dyspnée devront être surveillés chez les patients et une modification de la dose devra être conduite conformément au Tableau 5.

En fonction de la sévérité de la MPI/pneumopathie, qui peut être fatale, KISQALI[®] peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 5.

Augmentation de la créatinine sanguine

KISQALI[®] peut provoquer une augmentation de la créatinine sanguine en tant qu'inhibiteur des transporteurs de cations organiques 2 (OCT2) et de la protéine 1 (MATE1) d'extrusion plurimédicamenteuse et de toxines, qui sont impliqués dans la sécrétion active de créatinine par les tubules proximaux. En cas d'augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer une évaluation plus approfondie de la fonction rénale afin d'exclure une insuffisance rénale.

Substrats du CYP3A4

KISQALI[®] est un inhibiteur puissant du CYP3A4 à la dose de 600 mg et un inhibiteur modéré du CYP3A4 à la dose de 400 mg. Par conséquent, KISQALI[®] peut interagir avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, ce qui peut causer une augmentation des concentrations sériques des substrats du CYP3A4 (voir rubrique 4.5 du RCP). Une attention particulière est recommandée lors de l'administration concomitante avec des substrats sensibles du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit et le RCP des autres produits doit être consulté pour connaître les recommandations en cas de co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4.

Insuffisance rénale

On estime que la dose initiale recommandée de 200 mg pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère entraîne une diminution d'environ 45 % de l'exposition comparativement à la dose initiale standard de 600 mg chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique présentant une fonction rénale normale. L'efficacité à cette dose initiale n'a pas été étudiée. Une attention particulière doit être portée aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une surveillance étroite des signes de toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2 du RCP).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être averties de la nécessité **d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par KISQALI[®] puis pendant au moins 21 jours après la dernière dose.**

EXCIPIENTS À EFFET NOTOIRE

Lécithine de soja

KISQALI[®] contient de la lécithine de soja (chaque comprimé contient 0,344 mg de lécithine de soja). Les patients présentant une hypersensibilité à l'arachide ou au soja ne doivent pas prendre KISQALI[®].

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Catégories de médicaments pouvant interagir avec KISQALI[®] :

- Des inhibiteurs puissants du CYP3A4, des inducteurs puissants du CYP3A4, des substrats du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit ainsi que les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT sont listés ci-dessous.
- D'autres médicaments non listés peuvent également interagir avec KISQALI[®] (ribociclib).

Médicaments et autres substances qui interagissent avec KISQALI[®]

Antagonistes des récepteurs α_1 adrénergiques	Alfuzosine
Antiarythmiques/antihypertenseurs	Amiodarone*, Disopyramide*, Procainamide*, Quinidine*, Sotalol*, Verapamil*
Antibiotiques	Clarithromycine*, Moxifloxacin*, Rifampicine, Télithromycine, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Azithromycine
Anticonvulsifs	Carbamazépine, Phénytoïne
Antidépresseurs/Antipsychotiques	Halopéridol, Néfazodone, Pimozide*, Quétiapine
Antidiabétiques	Metformine
Antiémétiques	Ondansétron (par voie intraveineuse uniquement ; la forme orale peut être co-administrée avec KISQALI [®])
Antifongiques	Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole, Voriconazole
Antimalariques	Chloroquine*, Halofantrine*
Antiangoreux	Bepridil*
Antiviraux	Efavirenz, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Telaprevir, Saquinavir
Chimiothérapies	Everolimus
Digitaliques	Digoxine
Hypolipémiants	Simvastatine, Lovastatine, Pitavastatine, Pravastatine, Rosuvastatine
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, Sirolimus, Tacrolimus
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5	Sildénafil
Narcotiques	Midazolam, Triazolam
Analgésiques morphiniques	Alfentanil, Fentanyl, Méthadone*
Prokinétiques	Cisapride
Vasoconstricteurs	Dihydroergotamine, Ergotamine
Aliments et suppléments à base de plantes	Pamplemousse, Millepertuis perforé (<i>Hypericum perforatum</i>)

La prise de KISQALI[®] n'est pas recommandée en association avec le tamoxifène.

* Ces substances ont un potentiel connu pour allonger l'intervalle QT. Éviter la coadministration avec KISQALI[®].

Substances pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du ribociclib

KISQALI[®] est principalement métabolisé par le CYP3A4. En conséquence, les médicaments qui peuvent influencer l'activité enzymatique du CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique de KISQALI[®].

Inhibiteurs puissants :

Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.

Exemples : clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, ritonavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, télaprevir, télithromycine, vérapamil et voriconazole.

Envisager d'autres médicaments concomitants avec un moindre potentiel d'inhibition du CYP3A4 et suivi des patientes pour surveiller la survenue d'EI liés à KISQALI[®].

Si la co-administration de KISQALI[®] avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de KISQALI[®] doit être modifiée. Toutefois, on ne dispose pas de données cliniques avec ces ajustements posologiques. En raison de la variabilité inter-patients, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour tous les patients, et une surveillance étroite des EI liés à KISQALI[®] est donc recommandée. En cas de toxicité liée à KISQALI[®], la dose doit être modifiée ou le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution de la toxicité.

Si l'inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté, et après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4 (se référer au RCP de l'inhibiteur du CYP3A4 en question), le traitement par KISQALI[®] doit être repris à la même dose utilisée avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A4.

El : Effet Indésirable.

Pour une information complète, se référer au RCP de KISQALI[®]

Inhibiteurs légers ou modérés :

Aucun ajustement posologique de KISQALI[®] n'est requis lors de l'initiation du traitement par des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4. Cependant, une surveillance des EI reliés à KISQALI[®] est recommandée.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. Ces produits sont connus pour inhiber les enzymes du cytochrome CYP3A4 et peuvent augmenter l'exposition au ribociclib.

Substances pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du ribociclib

Inducteurs puissants :

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à une diminution d'exposition et par conséquent à un risque de manque d'efficacité.

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.

Exemples : phénytoïne, rifampicine, carbamazépine et millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Un autre traitement médicamenteux concomitant avec pas ou peu de potentiel d'induction du CYP3A4 doit être envisagé.

Inducteurs modérés :

L'effet d'un inducteur modéré du CYP3A4 sur l'exposition à KISQALI[®] n'a pas été étudié.

L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 peut donc mener à une diminution de l'exposition et par conséquent à un risque d'inefficacité du traitement, en particulier chez les patients traitées par ribociclib à une dose de 400 mg ou 200 mg une fois par jour.

Substances dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par KISQALI[®]

KISQALI[®] est un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4 et peut interagir avec les substrats médicamenteux qui sont métabolisés par le CYP3A4, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations sériques du médicament utilisé de façon concomitante.

Lorsque KISQALI[®] est administré en association avec d'autres médicaments, le RCP de l'autre médicament doit être consulté pour obtenir les recommandations relatives à la co-administration avec les inhibiteurs du CYP3A4.

Une attention particulière est recommandée lors d'une administration concomitante de substrats sensibles du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit. **La dose d'un substrat sensible du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit pourra être réduite car KISQALI[®] peut augmenter leur exposition.**

Exemples de substrats sensibles du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit : alfentanil, ciclosporine, évérolimus, fentanyl, sirolimus et tacrolimus.

L'administration concomitante de KISQALI[®] avec les substrats du CYP3A4 suivants doit être évitée : alfuzosine, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quétiapine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, midazolam, triazolam.

La co-administration de caféine (substrat du CYP1A2) avec des doses multiples de KISQALI[®] (400 mg) a augmenté l'exposition à la caféine de 20 % (1,20 fois) chez des sujets sains, par rapport à l'administration de la caféine seule. À la dose cliniquement pertinente de 600 mg, des simulations utilisant des modèles de PBPK prédisaient seulement de faibles effets inhibiteurs du ribociclib sur les substrats du CYP1A2 (augmentation de l'AUC < 2 fois).

Substances qui sont des substrats des transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que KISQALI[®] a un potentiel d'inhibition des activités des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP. Une attention particulière et une surveillance de l'apparition de toxicité sont recommandées pendant l'administration concomitante avec des substrats sensibles de ces transporteurs ayant un index thérapeutique étroit.

Exemples : digoxine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine et metformine.

Interactions du médicament avec les aliments

KISQALI[®] peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubriques 4.2 et 5.2 du RCP).

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

KISQALI[®] est hautement soluble à pH 4,5 ou inférieur et dans les milieux biologiques pertinents (à pH 5,0 et 6,5). La co-administration du ribociclib avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique n'a pas été évaluée dans une étude clinique ; toutefois, aucune altération de l'absorption du ribociclib n'a été observée dans l'analyse de pharmacocinétique de population et de pharmacocinétique non-compartimentale.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le létrozole

Les données d'une étude clinique sur des patientes atteintes d'un cancer du sein et l'analyse de pharmacocinétique de population n'ont pas indiqué d'interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le létrozole après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et l'anastrozole

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre le ribociclib et l'anastrozole après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le fulvestrant

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du fulvestrant sur l'exposition du ribociclib après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le tamoxifène

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ont indiqué que l'exposition au tamoxifène était 2 fois plus élevée après la co-administration du ribociclib et du tamoxifène.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et les contraceptifs oraux

Aucune étude d'interaction médicamenteuse entre le ribociclib et les contraceptifs oraux n'a été réalisée.

Interactions prévisibles

Médicaments antiarythmiques et autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT

La co-administration de KISQALI[®] doit être évitée avec des médicaments :

- ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connus tels que les médicaments antiarythmiques (exemples : amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol, ...);
- connus pour allonger l'intervalle QT (exemples : chloroquine, halofantrine, clarithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, azithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine, bépripil, pimozide, ondansétron par voie intraveineuse...).

La prise de KISQALI[®] n'est également pas recommandée en association avec le tamoxifène.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Le statut gestationnel doit être vérifié avant l'instauration d'un traitement par KISQALI[®].

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent KISQALI[®] doivent utiliser une méthode de contraception efficace (par exemple une double contraception) pendant le traitement et pendant au moins 21 jours après l'arrêt du traitement par KISQALI[®].

Grossesse

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. D'après des résultats obtenus chez les animaux, le ribociclib peut causer des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte.

KISQALI[®] n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ribociclib est présent dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets du ribociclib chez les nourrissons allaités ni sur les effets du ribociclib sur la production de lait maternel. Le ribociclib et ses métabolites sont excrétés facilement dans le lait des rates allaitantes.

Les patientes recevant KISQALI[®] ne doivent pas allaiter pendant au moins 21 jours après la dernière prise.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les effets du ribociclib sur la fertilité. D'après des études sur l'animal, le ribociclib peut altérer la fertilité des hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3 du RCP).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

KISQALI[®] peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être incités à la prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines si ils ressentent de la fatigue, des étourdissements ou des vertiges pendant le traitement par KISQALI[®] (voir rubrique 4.8 du RCP).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par KISQALI® doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Confirmation du statut RH-positif et HER2-négatif

La sélection des patients pour le traitement par KISQALI® sur la base de l'expression tumorale des récepteurs RH et HER2 doit être évaluée par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE pour cette utilisation. Si le dispositif médical de diagnostic *in vitro* marqué CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

Cancer du sein précoce

La dose recommandée est de **400 mg** (deux comprimés pelliculés de 200 mg) de KISQALI® une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours. Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, KISQALI® doit être pris pendant 3 ans ou jusqu'à la rechute de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Lorsque KISQALI® est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA), l'IA doit être pris par voie orale une fois par jour pendant tout le cycle de 28 jours. Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'IA.

Chez les femmes en pré/péréménopause, ou chez les hommes, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase doit être associé à un agoniste de la LH-RH.

Cancer du sein avancé ou métastatique

La dose recommandée est de **600 mg** (trois comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours.

Chez les patientes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique, le traitement doit être poursuivi tant que la patiente présente un bénéfice clinique du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Lorsque KISQALI® est utilisé en association avec un IA, l'inhibiteur de l'aromatase doit être pris par voie orale une fois par jour pendant tout le cycle de 28 jours. Pour plus d'informations, se reporter au RCP de l'IA.

Lorsque KISQALI® est utilisé en association avec le fulvestrant, le fulvestrant est administré en intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois par la suite. Pour plus d'informations, se reporter au RCP du fulvestrant.

Le traitement des femmes pré et péréménopausées par KISQALI® avec l'une des associations approuvées doit également inclure un agoniste de la LH-RH conformément à la pratique clinique locale.

Modifications de la dose

La prise en charge des effets indésirables (EI) sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt de KISQALI®. Si une réduction de la dose est nécessaire, les recommandations de réductions de dose sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Recommandations pour les modifications de dose

	KISQALI®	
	Dose	Nombre de comprimés de 200 mg
Cancer du sein précoce		
Dose initiale	400 mg/jour	2
Réduction de dose	200 mg* /jour	1
Cancer du sein avancé ou métastatique		
Dose initiale	600 mg/jour	3
Première réduction de dose	400 mg/jour	2
Seconde réduction de dose	200 mg* /jour	1

* Si une réduction supplémentaire de la dose en dessous de 200 mg /jour est nécessaire, le traitement doit être définitivement arrêté.

Les tableaux 2, 3, 4, 5 et 6 résument les recommandations pour l'interruption, la réduction ou l'arrêt de KISQALI® pour la prise en charge d'EI spécifiques. Le jugement clinique du médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4 du RCP).

IA : Inhibiteur de l'Aromatase ; EI : Effet Indésirable.

Pour une information complète, se référer au RCP de KISQALI®

Une numération-formule sanguine (NFS) doit être effectuée avant d'initier un traitement par KISQALI®. Après l'initiation du traitement, la NFS doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiqué.

Tableau 2 Modification de la dose et prise en charge – Neutropénie

	Grade 1 ou 2* (NAN 1000/mm ³ - ≤ LIN)	Grade 3* (NAN 500 - < 1000/mm ³)	Neutropénie fébrile** de grade 3*	Grade 4* (NAN < 500/mm ³)
Neutropénie	Aucun ajustement posologique n'est requis	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre KISQALI® à la même dose. Si la toxicité de grade 3 réapparaît : interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis reprendre KISQALI® et réduire d'un palier de dose.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre KISQALI® et réduire d'un palier de dose.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre KISQALI® et réduire d'un palier de dose.

* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events).

** Neutropénie de grade 3 avec fièvre isolée > 38,3 °C (ou 38 °C et plus pendant plus d'une heure et / ou infection concomitante).

Un bilan hépatique doit être réalisé avant d'initier un traitement par KISQALI®. Après l'initiation du traitement, un bilan hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiqué. Un contrôle plus fréquent est recommandé si des anomalies de grade ≥ 2 sont observées.

Tableau 3 Modification de la dose et prise en charge – Toxicité hépatobiliaire

	Grade 1* (> LSN - 3 x LSN)	Grade 2* (> 3 jusqu'à 5 x LSN)	Grade 3* (> 5 jusqu'à 20 x LSN)	Grade 4* (> 20 x LSN)
Augmentations des ASAT et / ou des ALAT par rapport à la valeur initiale**, sans augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 x LSN	Aucun ajustement posologique n'est requis.	Valeur initiale du grade < 2 : Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ valeur initiale, puis reprendre KISQALI® à la même dose. En cas de retour au grade 2, reprendre KISQALI® à la dose immédiatement inférieure. Valeur initiale du grade = 2 : Pas d'arrêt de l'administration.	Interruption de l'administration de KISQALI® jusqu'au retour ≤ la valeur initiale, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure. En cas de retour à un grade 3, arrêter KISQALI®.	Arrêter KISQALI®.
Augmentations simultanées des ASAT et / ou ALAT avec une augmentation concomitante de la bilirubine totale, en l'absence de cholestase	Si les patients présentent des ALAT et / ou ASAT > 3 x LSN avec une bilirubine totale > 2 x LSN indépendamment de la valeur initiale, arrêter KISQALI®.			

* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events).

** Valeur initiale = avant le début du traitement.

ALAT : ALanine AminoTransférase ; **ASAT** : ASpartate AminoTransférase ; **LIN** : limite inférieure de la normale ; **LSN** : Limite Supérieure de la Normale ; **NAN** : nombre absolu de neutrophiles.

Un ECG doit être réalisé avant de débuter un traitement par KISQALI® chez tous les patients.

Le traitement par KISQALI® ne doit être initié que chez les patients ayant des données de QTcF inférieures à 450 ms.

Après l'initiation du traitement, un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle, puis si cliniquement indiqué.

En cas d'allongement de l'intervalle QTcF pendant le traitement, un suivi plus fréquent de l'ECG est recommandé chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique.

Tableau 4 Modification de la dose et prise en charge – Allongement de l'intervalle QT

Allongement de QTcF*	Cancer du sein précoce	Cancer du sein avancé, métastatique
> 480 ms et ≤ 500 ms	Interruption de l'administration de KISQALI® jusqu'à ce que le QTcF revienne à < 481 ms.	
	Reprendre à la même dose.	Réduire à la dose immédiatement inférieure.
	Si QTcF réapparaît ≥ à 481 ms, le traitement par KISQALI® doit être interrompu jusqu'à ce que le QTcF revienne < à 481 ms ; puis reprendre à la dose immédiatement inférieure.	
> 500 ms	Interruption de l'administration de KISQALI® jusqu'à ce que le QTcF revienne à < 481 ms, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure.	
	Si QTcF réapparaît ≥ à 500 ms, KISQALI® doit être arrêté.	

Si l'intervalle QTcF est supérieur à 500 ms ou présente une modification supérieure à 60 ms par rapport à la valeur initiale en association avec des torsades de pointes ou avec une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes / symptômes d'arythmie sévère, arrêter définitivement KISQALI®.

Note : Si, à la dose de 200 mg / jour, des réductions supplémentaires de la dose sont nécessaires, KISQALI® doit être arrêté.

* QTcF = intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia.

En fonction de la sévérité de la MPI/pneumopathie, qui peut être fatale, KISQALI® peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le tableau ci-dessous. Les symptômes pulmonaires révélateurs d'une MPI/pneumopathie pouvant inclure l'hypoxie, la toux et la dyspnée devront être surveillés chez les patients et une modification de la dose devra être conduite conformément au tableau ci-dessous.

Tableau 5 Modification de la dose et prise en charge – MPI / pneumopathie

	Grade 1* (asymptomatique)	Grade 2* (symptomatique)	Grade 3 ou 4* (sévère)
MPI / pneumopathie	Aucun ajustement posologique n'est requis. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller si cliniquement indiqué.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre KISQALI® à la dose immédiatement inférieure**.	Arrêter KISQALI®.

* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

** Une évaluation personnalisée du bénéfice-risque doit être réalisée quand vous envisagez de reprendre KISQALI®.

Tableau 6 Modification de la dose et prise en charge – Autres toxicités*

	Grade 1 ou 2**	Grade 3**	Grade 4**
Autres toxicités	Aucun ajustement posologique n'est requis. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller si cliniquement indiqué.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre KISQALI® à la même dose. En cas de retour au grade 3, reprendre KISQALI® à la dose immédiatement inférieure.	Arrêter KISQALI®.

* À l'exclusion des neutropénies, de l'hépatotoxicité, de l'allongement de l'intervalle QT et de la MPI / pneumopathie.

** Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Se référer aux RCP de l'IA, du fulvestrant ou de l'agoniste de la LH-RH co-administré pour les recommandations relatives aux modifications de doses et pour les autres informations relatives à la sécurité en cas d'apparition d'une toxicité.

ECG : ÉlectroCardioGramme ; IA : Inhibiteur de l'Aromatase ; LH-RH : Luteinising Hormone-Releasing Hormone ; MPI : Maladie Pulmonaire Interstitielle.

Modification de la dose de KISQALI® associée à des inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée et un autre médicament concomitant avec un potentiel moindre d'inhibition du CYP3A4 doit être envisagé. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être administré aux patients simultanément avec le ribociclib, la dose de KISQALI® doit être réduite (voir rubrique 4.5 du RCP).

Chez les patients prenant 600 mg de ribociclib par jour et pour lesquels l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose doit être réduite à 400 mg.

Chez les patients prenant 400 mg de ribociclib par jour et pour lesquels l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose doit être réduite à 200 mg.

Chez les patients dont la dose a été réduite à 200 mg de ribociclib par jour et chez qui l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, le traitement par KISQALI® doit être interrompu.

En raison de la variabilité inter-patients, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour toutes les patients, une surveillance étroite des signes de toxicité est donc recommandée. Si l'inhibiteur puissant est arrêté, la dose de KISQALI® doit être remplacée par la dose utilisée avant l'instauration de cet inhibiteur puissant du CYP3A4 et ce après un arrêt correspondant à au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur puissant du CYP3A4.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

La dose initiale recommandée est de 200 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. KISQALI® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'un cancer du sein présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce et d'une insuffisance hépatique. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh) ; chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) et sévère (classe C du score de Child-Pugh), l'exposition au ribociclib peut être augmentée (augmentation inférieure à 2 fois) et la dose initiale recommandée de KISQALI® est de 400 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KISQALI® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Mode d'administration

KISQALI® doit être pris par voie orale une fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Les patients doivent être encouragés à prendre leur traitement approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin. En cas de vomissements ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire au cours de cette journée. La dose prescrite suivante devra être prise à l'heure habituelle.

Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, écrasés ou coupés avant l'ingestion. Aucun comprimé ne doit être avalé s'il est cassé, fendu ou dégradé de toute autre manière.

Surdosage

Un nombre limité de cas de surdosage ont été rapportés avec KISQALI®. En cas de surdosage, des symptômes tels que des nausées et des vomissements peuvent survenir. Par ailleurs, une toxicité hématologique (par exemple neutropénie, thrombocytopénie) et un éventuel allongement du QTc peuvent survenir. Une prise en charge globale symptomatique devra être instaurée dans tous les cas de surdosage.

Conditions de prescription et de délivrance de KISQALI®

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

EU/1/17/1221/001: boîte de 21 comprimés pelliculés de Kisqali 200 mg (dans des plaquettes en PCTFE/PVC) ; CIP : 34009 301 093 3 5

Prix : 852,13 €.

EU/1/17/1221/003: boîte de 42 comprimés pelliculés de Kisqali 200 mg (dans des plaquettes en PCTFE/PVC) ; CIP : 34009 301 093 4 2

Prix : 1669,28 €.

EU/1/17/1221/005: boîte de 63 comprimés pelliculés de Kisqali 200 mg (dans des plaquettes en PCTFE/PVC) ; CIP : 34009 301 093 5 9

Prix : 2468,20 €.

Coût du traitement journalier

Dans le cancer du sein précoce :

A venir.

Dans le cancer du sein avancé ou métastatique :

88,15 € sur la base d'une dose recommandée par l'AMM de 600 mg (trois comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit KISQALI®.

Novartis Pharma SAS s'engage au respect de la Charte de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments d'octobre 2014 et au Référentiel de Certification en vigueur. Vous avez la possibilité de faire connaître votre appréciation sur la qualité scientifique, l'objectivité et la conformité aux lois et règlements de l'activité d'information promotionnelle des délégués Novartis à la rubrique contact de notre site Novartis.fr.

Pour toute information relative aux règles de déontologie applicables, vous pouvez également vous adresser au collaborateur Novartis exerçant cette activité. Ce collaborateur pourra vous remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Novartis Pharma SAS - 8 / 10 Rue Henri Sainte Claire Deville - CS 40150 - 92563 RUEIL MALMAISON CEDEX

Tél. : 01 55 47 60 00

Information et Communication Médicales : Tél. : 01 55 47 66 00

icm.phfr@novartis.com

Chez Novartis, nous veillons à la protection de vos données personnelles. Toutes les informations concernant le traitement de ces données sont disponibles ici : <https://www.novartis.com/fr-fr/politique-de-confidentialite>.

En résumé : Novartis Pharma SAS utilise les données collectées afin d'assurer la gestion de sa relation avec les professionnels de santé et répondre le cas échéant à ses obligations liées au dispositif d'encadrement des avantages, de transparence et de pharmacovigilance. Elles seront conservées le temps nécessaire pour accomplir ces finalités.

En cas de signalement d'un événement indésirable, nous vous invitons à lire la notice dédiée : <https://www.novartis.com/fr-fr/politique-de-confidentialite>, et à fournir au préalable à la personne exposée les informations fournies dans cette notice. Dans le respect de notre obligation légale, les données seront conservées pour une durée conforme à la réglementation.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification ou de suppression de vos données personnelles, d'en demander le cas échéant la portabilité, d'obtenir la limitation du traitement de ces données, de vous opposer à ce traitement, et de donner des directives sur le sort de vos données après votre décès. Vous disposez également du droit de retirer votre consentement à tout moment. Toutefois, pour les finalités relatives au dispositif d'encadrement des avantages, à la transparence et à la pharmacovigilance, vous ne disposez ni du droit d'opposition, de suppression, ni de portabilité des données.

Si vous souhaitez nous adresser une question et/ou exercer vos droits, veuillez utiliser notre formulaire dédié : <https://www.novartis.com/privacy/dsr>. Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à : global.privacy_office@novartis.com, et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits.