

Este caso se recibió inicialmente a través de un socio licenciario (número de referencia: GT-Novartis Pharma AG-NVSC2022GT262901) el 18 de noviembre de 2022. La información más reciente se recibió el 14 de marzo de 2024 y se remitió a SANDOZ el 9 de agosto de 2024.

Este caso se notificó a través del estudio con la identificación del programa: "POP20221079".

El caso n.º NVSC2022GT262901 es un informe recibido inicialmente de un consumidor (paciente) el 18 de noviembre de 2022 a través de un programa orientado al paciente: POP20221079 (Juntos por ti). Este informe se refiere a una paciente de 43 años (identificación del POP de la paciente: 30011486). No se informaron afecciones anteriores. Entre los medicamentos que ha tomado anteriormente se incluye morfina para el tratamiento de hemorroides. Las afecciones actuales incluyen metástasis en la cadera en octubre de 2019 y asma. Los medicamentos concomitantes incluían "aerosol no especificado". En junio de 2020, los resultados de la gammagrafía ósea mostraron "desconocido" y, en fecha "desconocida", el resultado fue "desconocido", los resultados del tomograma por emisión de positrones mostraron "desconocido". La paciente recibió comprimidos de Kisqali (ribociclib) para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o cáncer de mama desde el 1 de junio de 2022 en una dosis de 600 mg, 1 vez al día (3 comprimidos en una sola administración diaria) (vía oral). La paciente recibió fulvestrant (fabricante desconocido) en solución inyectable a través de Fulvestrant Pfs con Safetyglide (fulvestrant) y pregabalina (fabricante desconocido) por una indicación desconocida, desde una fecha de inicio desconocida, en una dosis y frecuencia desconocidas (vía: desconocida). En junio de 2022, la paciente presentó vómitos y se le diagnosticó cansancio (fatiga), cefalea, visión difusa, cambios en la visión, veía como en tres dimensiones, veía pequeñas sombras (visión borrosa). En fecha desconocida, la paciente presentó inflamación en la lengua, problema no especificado en la lengua (glositis), miedo a tomar medicamentos o miedo a que le afectaran más (miedo). La paciente informó que se sentía como con gripe (enfermedad de tipo gripal) desde ayer (Diciembre de 2022), cuando le administraron la inyección de fulvestrant, y que había tenido un leve aumento de temperatura durante la noche (pirexia), pero que ahora se encontraba un poco mejor. No sabía si era por la pregabalina o por este medicamento, pero tenía la garganta seca (garganta seca) y se levantaba por la noche para beber agua. Hace aproximadamente una semana y media (5 de diciembre) presentó lengua hinchada, pensó que era por el aerosol que usaba para el asma, pero dejó de usarlo y siguió igual, la paciente desarrolló metástasis ósea o clavícula (metástasis en hueso). En el último escintigrama que le hicieron en julio en la clavícula se veía como un huesito, pero en otras partes ya no se ven tan oscuros, en los primeros 5 ciclos no le dieron fulvestrant, empezó el mes pasado. Se sentía bien, solo un poco cansada porque había tenido dificultades para dormir (insomnio) la noche anterior, pero estaba bien, lo de la lengua ya había desaparecido. Lo que había notado era sequedad en la piel, especialmente en la cara y las manos, y una textura diferente (piel seca). Parecía más demacrada (trastorno mal definido) y notaba una textura diferente en la piel de las manos. La paciente informó que durante aproximadamente dos semanas (diciembre de 2022) había estado sufriendo estreñimiento, iba al baño, pero con dificultad, y que su hábito era ir una vez al día. Sintió que se le activaron las hemorroides (hemorroides). Tuvo hemorroides el año pasado mientras estaba en radioterapia. A veces, cuando defeca, ve pequeñas manchas de sangre (hematoquecia). La paciente fue tratada con lansoprazol para problemas gástricos, no podía comer nada que contuviera grasas. La paciente se sometió a radioterapias (10) en fecha desconocida por metástasis en la cadera.

Se informó que su estado de salud actual había mejorado, que no tenía los datos de contacto del médico, pero que este era del hospital. NO se sabe en qué momento, esta mañana, se resbaló en las escaleras, se resbaló, se cayó (caída), y se asustó porque se cayó con fuerza, recibió un golpe fuerte. El 12 de enero de 2023, la paciente presentó el primer episodio de dolor en la nalga (glúteo) derecha (dolor musculoesquelético) y dolor en el brazo derecho (dolor en una extremidad). La paciente informó que acababa de salir de la administración de un medicamento (medio de contraste) para ver mejor sus huesos, para la escintigrafía que se hace cada 6 meses. En la última cita le recetaron Kisqali, pregabalina y dexketoprofeno para el dolor y también le administraron la inyección de fulvestrant. El 21 de enero de 2023, la paciente volvió a sentir dolor en la nalga izquierda, en la cadera, en el lado izquierdo y debajo de la nalga. Hace 3 días (el 21 de enero de 2023), por la noche, le picaba mucho la cadera, en el lado izquierdo, debajo de la nalga, empezó a sentir mucha picazón (prurito) y luego ardor (sensación de ardor) y dolor. El año pasado, cuando le diagnosticaron la metástasis, se sintió igual, así que identificó que era la metástasis lo que estaba activa y, durante un mes, sintió la piel de las manos y los pies muy seca, como la de una anciana. El 12 de febrero de 2023, la paciente presentó molestias en el estómago y ardor (molestia abdominal). El 18 de febrero, la paciente volvió a sentir dolor en la nalga derecha, donde se le había aplicado una de las inyecciones de fulvestrant, pero solo le dolía una nalga, que seguía enrojecida (eritema) y el viernes palpó su pecho, desde la clavícula, pero en el centro hacia abajo, hasta la mitad del pecho, una fibra se notaba engrosada (rigidez musculoesquelética). La paciente informó que en 8 días debía acudir al tomograma por emisión de positrones, pero que no se le había asignado ningún proveedor, por lo que era necesario asignarle uno. Hoy estuvo un poco afónica porque ayer le administraron ácido zoledrónico y siente que le ha provocado alergia en la garganta; no estaba segura de si era el fulvestrant o el ácido zoledrónico lo que le estaba causando las molestias, pero se encontraba bien. Siempre le dolía un poco cuando lo aplicaba, pero nada fuera de lo normal. Se trató a la paciente con salbutamol para el tratamiento de los síntomas respiratorios y molestias respiratorias y con un medicamento no especificado para el tratamiento de los síntomas respiratorios y molestias respiratorias. La paciente informó que ayer no tomó el comprimido porque sentía ardor en el estómago y no podía dormir bien debido a las molestias. Hoy todavía sentía molestias y tenía miedo de tomarlo porque notaba el estómago sensible y temía que le afectara aún más. La paciente informó que hacía casi un mes había tenido fiebre (pirexia) (segundo episodio) durante tres noches seguidas y que también había presentado síntomas respiratorios (trastorno respiratorio). El 20 de abril de 2023, el día de este informe, acudió a una cita y le dieron el resultado de la PET, también le administraron las inyecciones de fulvestrant. Le duelen el brazo derecho y la nalga (glúteo) derecha. Hoy por la mañana, resbaló en las escaleras, se cayó y se asustó porque se dio un golpe fuerte. Se informó que tuvo 2 sesiones de terapia, hoy tuvo la tercera, le programaron 5, se están enfocando en la columna, estas dos sesiones le causaron mucho dolor en la espalda, las molestias comienzan aproximadamente 20 minutos después de salir de la sesión. El 19 de junio de 2023, presentaba garganta irritada desde el lunes, le dolía al beber agua, sentía como si le picara (dolor orofaríngeo), tenía la piel de la espalda y el pecho sensible (piel sensible), le dolía toda la zona del tórax donde le habían administrado radioterapia. Ella pensaba que era por eso, que por eso había estado usando una camiseta, porque los sostenes normales le irritaban. La paciente informa que iba a tener que hablar con el médico, que tenía las defensas bastante bajas, se lo confirmaron la semana pasada en la clínica, al tener las defensas muy bajas siente que van a seguir bajando, tuvo que acudir a la clínica debido a una infección urinaria (infección del tracto urinario) que tenía, el médico le dijo que era leve, pero que debido a que tuvo neutropenia, defensas bajas (neutropenia) en julio de 2023, podía causar estragos en el organismo, pero que

podieron controlarlo, ya se encuentra mejor. El 24 de agosto de 2023, la paciente informó que, durante aproximadamente dos semanas, le había dolido un hueso (muestra la zona del dolor) en el omóplato (artralgia), el dolor era leve, pero cuando se acostaba o hacía fuerza le dolía más. La paciente informa que, en la cita de la semana pasada, el 5 de octubre de 2023, el médico le dijo que tenía anemia (anemia) y que, dependiendo de cómo evolucionara en la siguiente cita, si seguía con anemia, el médico evaluaría si continuaba o no con la misma dosis de KISQALI. Se registraron los siguientes análisis de laboratorio significativos: el 28 de diciembre de 2023, el antígeno del carcinoma 15-3 era de 59 y, el 25 de enero de 2024, el antígeno del carcinoma 15-3 era de 75 (elevado). Según se informa, se le comunicaron a la paciente los resultados del tomograma por emisión de positrones (PET) y el médico le dijo que la metástasis había avanzado al hígado (metástasis en hígado). Tiene una pequeña masa de 2,5 cm, le recetaron quimioterapia por vía oral (capecitabina 500 mg), pero ahora mismo no hay en el hospital, así que la han dejado con KISQALI un mes más, mientras el hospital repone la capecitabina. Tras la cita con el médico el 14 de marzo de 2024, la paciente informó de que el médico le había explicado que la metástasis se encontraba en el hígado y en algunos huesos de la columna vertebral (metástasis en la columna vertebral), que ya no le recetaba KISQALI y que le había prescrito una quimioterapia llamada Capecitabina. En una fecha desconocida, se interrumpió el tratamiento con KISQALI después de que la paciente presentara metástasis en la columna vertebral y en el hígado (se desconoce la interrupción del fármaco). Las medidas adoptadas con KISQALI, pregabalina y ácido zolendrónico se consideraron desconocidas para todos los demás eventos. La medida tomada con fulvestrant se informó como "sin cambios" con respecto a la metástasis, metástasis en hueso, trastorno gástrico, vómitos, visión borrosa, enfermedad de tipo gripal, garganta seca, glositis, diarrea, pirexia, cefalea y se informó como "desconocida" para el resto de los eventos. La paciente se recuperó completamente de la lengua hinchada y la glositis en una fecha desconocida. El resultado de los eventos trastorno gástrico, enfermedad de tipo gripal e infección del tracto urinario se informó como "afección mejorando" y el resultado del evento artralgia se informó como "afección sin cambios". Se desconoce el resultado de los eventos pirexia, trastorno respiratorio, metástasis en hueso, vómitos, visión borrosa, diarrea, fatiga, cefalea, estreñimiento, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, prurito, malestar abdominal, piel seca, rigidez musculoesquelética, dolor orofaríngeo, metástasis en hígado, piel sensible, hipersensibilidad, neutropenia, anemia, mientras que no se informó el resultado de otros eventos. Los eventos diagnosticados, metástasis en la columna vertebral y metástasis en hígado (medicamentosamente significativos), fueron considerados serios por el consumidor. Se desconoce la seriedad de los eventos diagnosticados trastorno gástrico, visión borrosa, enfermedad de tipo gripal, lengua hinchada, garganta seca, glositis, fiebre, cefalea, trastorno mal definido, caída, miedo, insomnio, rigidez musculoesquelética, eritema, hipersensibilidad, afonía, molestias y piel seca y no se informó la seriedad de los síntomas asociados vómitos, diarrea, hemorroides y estreñimiento y tampoco se informó para los eventos fatiga, dolor orofaríngeo, piel sensible, molestias abdominales, piel seca, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, trastorno respiratorio, infección del tracto urinario, artralgia, neutropenia, anemia. La evaluación de la seriedad de los eventos diagnosticados hematoquecia, metástasis, metástasis en hueso y neutropenia se elevó a "seria" (medicamentosamente significativa) según la lista de eventos médicos importantes de la Agencia Europea de Medicamentos. No se informó la causalidad de todos los eventos relacionados con KISQALI. No se informó de la causalidad de los eventos infección del tracto urinario, artralgia, neutropenia y anemia, y el resto de eventos no se notificaron con pregabalina, ácido zolendrónico y fulvestrant. No se otorgó consentimiento alguno para que se contacte al informante con objetivos de seguimiento. No fue posible hacer el seguimiento del caso dado

que no se permitió hacer un seguimiento. Informe de seguimiento recibido del consumidor a través del programa orientado al paciente (POP20221079) el 22 de noviembre de 2022: Se añadieron los eventos trastorno gástrico, visión borrosa, fatiga, vómitos, diarrea y cefalea y la medicación de tratamiento (lansoprazol). Informe de seguimiento recibido del consumidor a través del programa orientado al paciente (POP20221079: Juntos por ti) el 15 de diciembre de 2022: Se ha añadido la afección actual asma, la prueba analítica (escintigrama), medicamento sospechoso fulvestrant, nuevos eventos enfermedad de tipo gripal, pirexia, garganta seca, metástasis en hueso, lengua hinchada y glositis. Informe combinado de la revisión interna realizada el 26 de diciembre de 2022 para la información recibida el 21 de diciembre de 2022. Se ha realizado una corrección no significativa: se eliminó el resultado repetido "desconocido" para los eventos "enfermedad de tipo gripal" y "pirexia" de la narrativa, se añadió la fecha de inicio "diciembre de 2022" para la enfermedad de tipo gripal y se recibió el seguimiento el 21 de diciembre de 2022 del consumidor: Se agregaron los eventos trastorno mal definido, insomnio, piel seca, se cambió el resultado de los eventos fatiga (de "afección mejorando" a "desconocido"), lengua hinchada (de afección sin cambios a recuperación completa), medidas tomadas para los eventos fatiga, lengua hinchada (de "sin cambios" a "desconocido"). Informe de seguimiento recibido del consumidor a través del programa orientado al paciente (POP20221079) el 28 de diciembre de 2022: Se agregaron la estatura de la paciente, el procedimiento (radioterapia), la afección actual (metástasis en la cadera), los datos de laboratorio (cintigrafía ósea y tomograma por emisión de positrones) y el comentario del informante (el estado de salud actual mejoró, no tenía los datos de contacto del médico, pero este era del hospital). Se recibió un informe de seguimiento del consumidor (paciente) a través del programa orientado al paciente POP20221079 (Juntos por ti) el 6 de enero de 2023: Se agregó el historial del medicamento (morfina) y los eventos (estreñimiento, hemorroides y hematoquecia). Se recibió un informe de seguimiento del consumidor (paciente) a través del Programa Orientado al Paciente POP20221079 (Juntos por ti) el 12 de enero de 2023: Eventos agregados (dolor en extremidad, dolor musculoesquelético, caída, cicatriz). Se recibió un informe de seguimiento del consumidor (paciente) a través de un Programa Orientado al Paciente POP20221079 (Juntos por ti) el 24 de enero de 2023: Se añadieron datos de laboratorio (cintigrafía), fármaco sospechoso (pregabalina), fármaco de tratamiento (dexketoprofeno), eventos (sensación de ardor y prurito), resultado actualizado del evento metástasis (de "desconocido" a "no informado") y términos textuales (dolor en la nalga izquierda, en la cadera, en el lado izquierdo, debajo de la nalga) al evento dolor musculoesquelético. Se recibió un informe de seguimiento del consumidor (paciente) a través del programa orientado al paciente POP20221079 (Juntos por ti) el 13 de febrero de 2023: Se agregaron los eventos molestia abdominal y miedo. Se recibió un informe de seguimiento del consumidor (paciente) el 13 de marzo de 2023 y el 14 de marzo de 2023 (informe combinado) a través de un programa orientado al paciente POP20221079 (Juntos por ti): Se agregó un cosospechoso (ácido zoledrónico) y eventos (rigidez musculoesquelética, hipersensibilidad, eritema, afonía y molestia). Informe de seguimiento recibido del consumidor (paciente) el 10 de abril de 2023 a través de un programa orientado al paciente POP20221079 (Juntos por ti): Se agregó el evento (trastorno respiratorio) y medicamentos para el tratamiento (salbutamol y medicamento no especificado). Informe de seguimiento recibido del consumidor (paciente) a través del programa orientado al paciente: POP20221079 (Juntos por ti) el 15 de mayo de 2023: Se agregaron datos de laboratorio (PET/TC), la fecha de inicio (20 de abril de 2023) del evento pirexia y se cambiaron la fecha de inicio del 1 de abril de 2023 al 20 de abril de 2023, términos textuales (de "síntomas respiratorios, molestias respiratorias" a "síntomas respiratorios"), el resultado (de "afección sin cambios" a "desconocido") del evento trastorno respiratorio y el

resultado (de "afección mejorando" a "desconocido") del evento pirexia. Seguimiento recibido del consumidor (paciente) el 12 de junio de 2023: Se agregó un comentario del informante (sobre la sesión de terapia y los eventos de dolor de espalda y molestias). Informe de seguimiento recibido del consumidor (paciente) a través de un programa orientado al paciente (POP20221079) el 22 de junio de 2023: Se agregaron eventos (piel sensible y dolor orofaríngeo). Informe de seguimiento recibido del consumidor (paciente) a través de un programa orientado al paciente (POP20221079) el 10 de julio de 2023: Se agregó una indicación (cáncer de mama) en caso de sospecha de Kisqali y eventos (infección del tracto urinario, neutropenia). Informe de seguimiento recibido del consumidor (paciente) el 8 de septiembre de 2023: Se agregó el evento (artralgia). Informe de seguimiento recibido del consumidor (paciente) el 12 de octubre de 2023: Se agregó un nuevo evento (anemia). Informe de seguimiento recibido del consumidor (paciente) a través de un programa orientado al paciente (POP20221079) el 25 de enero de 2024: Se agregó la pauta de administración del medicamento sospechoso Kisqali (desde el 1 de junio de 2022, en una dosis de 600 mg, 1 v/d, vía oral), el análisis de laboratorio y el evento (antígeno de carbohidrato 15-3 elevado). Informe de seguimiento recibido del consumidor a través de un programa orientado al paciente (POP20221079) el 22 de febrero de 2024: Se agregaron el valor de laboratorio para los datos de laboratorio (tomograma por emisión de positrones) y el evento (metástasis en hígado).

Informe de seguimiento recibido del consumidor a través de un programa orientado al paciente (POP20221079) el 14 de marzo de 2024: Se modificó la acción tomada de "desconocida" a "tratamiento interrumpido" para el sospechoso Kisqali. Se agregaron nuevos eventos (metástasis en la columna vertebral, cáncer mamario metastásico, cáncer de mama, progresión de neoplasia maligna). Se ha cambiado la seriedad del informante de "desconocida" a "sí" para el evento "metástasis en hígado". Se añadió un comentario del informante.

Tras una revisión interna de los datos recibidos el 14 de marzo de 2024, el 5 de agosto de 2024 se realizó una corrección significativa del caso. Se eliminó el evento metástasis, se modificó el término textual del evento "metástasis ósea/clavícula" a "metástasis ósea/clavícula/metástasis de cadera", se eliminó el evento cáncer de mama, cáncer metastásico de mama y progresión de neoplasia maligna, se agregó un evento más con los términos textuales "defensas bajas con LLT - reactividad inmune disminuida", cambiado como causalidad determinada de enfermedad de tipo gripal incluida en el CDPI de Kisqali, se recodificó el evento inflamación de lengua con LLT - trastorno de la lengua NEOM, se eliminó el evento cicatriz, cambiado como causalidad determinada de infección del tracto urinario incluida en el CDS/CDPI de Kisqali, se eliminó el evento antígeno de cáncer 15-3 elevado.

Comentario de Sandoz: En vista de la coherencia con el perfil de seguridad y la temporalidad plausible, se evalúa la causalidad del evento de hipersensibilidad como sospechosa con pregabalina y fulvestrant. En vista de la compatibilidad de la cronología y el perfil farmacológico conocido del fármaco, se evalúa que la causalidad del evento dolor orofaríngeo es sospechosa para fulvestrant. Se sospecha que el ribociclib es un factor contribuyente. Teniendo en cuenta la temporalidad plausible y el perfil de seguridad conocido, la causalidad del evento estreñimiento puede evaluarse como sospechosa para pregabalina y no sospechosa para

fulvestrant. Se sospecha que el ribociclib es un factor contribuyente. Teniendo en cuenta la temporalidad y el perfil de seguridad conocido de los medicamentos, no se puede descartar la causalidad de los eventos fatiga, dolor de cabeza, pirexia y prurito, por lo que los eventos se evalúan como sospechosos de estar relacionados con ambos medicamentos sospechosos. En vista de la coherencia con el perfil de seguridad y la temporalidad, se evalúa que la causalidad de los eventos piel seca y eritema es sospechosa con fulvestrant y no sospechosa con pregabalina, teniendo en cuenta la incoherencia del evento con el perfil de seguridad del fármaco. Se sospecha que el ribociclib es un factor contribuyente. Los eventos dolor musculoesquelético y dolor en una extremidad se evalúan como sospechosos de estar relacionados con fulvestrant, teniendo en cuenta el perfil de seguridad y la temporalidad plausible. No se sospecha que estos eventos estén relacionados con la pregabalina, dada la inconsistencia del evento con el perfil de seguridad de los fármacos. La metástasis en la cadera es un factor de confusión. Los eventos de metástasis, metástasis en hígado y metástasis en la columna vertebral pueden atribuirse a una neoplasia maligna subyacente debido a la proliferación continua y no regulada que da lugar a la progresión y división de las células cancerosas de forma incontrolada, invadiendo órganos normales; por lo tanto, se evalúa que no se sospecha causalidad de estos eventos con fulvestrant y pregabalina. Debido a la falta de información sobre los medicamentos concomitantes, la indicación por la que se ha administrado el medicamento sospechoso (fulvestrant, pregabalina), los detalles de la terapia farmacológica, la fecha de inicio del medicamento, el tiempo transcurrido hasta el inicio del evento y su resultado, el curso clínico del evento, las medidas tomadas y las investigaciones de apoyo, la causalidad de los eventos hematoquecia y neutropenia no puede evaluarse como atribuible al fulvestrant y la pregabalina.