

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kisqali 200 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukket tablet indeholder ribociclibsuccinat svarende til 200 mg ribociclib (ribociclib.).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 0,344 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet (tablet).

Lys gråviolet, rund, buet med facetslebne kanter og uden delekærv (ca. diameter: 11,1 mm), præget med "RIC" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tidlig brystkræft

Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til adjuverende behandling af patienter med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkræft med høj risiko for recidiv (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

Hos præ- eller perimenopausale kvinder samt hos mænd skal aromatasehæmmeren kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

Fremskreden eller metastatisk brystkræft

Kisqali er indiceret til behandling af kvinder med HR-positiv, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant som indledende endokrin-baseret behandling eller hos kvinder, der tidligere har fået endokrin behandling.

Hos præ- eller perimenopausale kvinder skal den endokrine behandling kombineres med en LHRH-agonist.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Kisqali bør initieres af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerbehandlinger.

Test for HR-positivitet og HER2 status

Patientudvælgelse til behandling med Kisqali bør baseres på tumorekspressionen af HR og HER2, vurderet ved hjælp af et CE-mærket in vitro-diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis et sådant CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, bør en anden valideret test anvendes.

Dosering

Tidlig brystkræft

Den anbefalede dosis er 400 mg (to 200 mg filmovertukne tabletter) ribociclib én gang daglig i 21 dage i træk, efterfulgt af 7 dage uden behandling, hvilket giver en komplet serie på 28 dage. Patienter med tidlig brystkræft skal tage Kisqali, indtil afslutning af 3 års behandling, eller indtil der opstår sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet.

Når Kisqali anvendes i kombination med en aromatasehæmmer, skal aromatasehæmmeren tages oralt én gang daglig kontinuerligt i hele serien på 28 dage. Se produktresuméet (SmPC) for aromatasehæmmeren for yderligere oplysninger.

Hos præ- eller perimenopausale kvinder samt hos mænd skal aromatasehæmmeren kombineres med en LHRH-agonist.

Fremskreden eller metastatisk brystkræft

Den anbefalede dosis er 600 mg (tre 200 mg filmovertukne tabletter) ribociclib én gang daglig i 21 dage i træk, efterfulgt af 7 dage uden behandling, hvilket giver en komplet serie på 28 dage. Hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft bør behandlingen fortsættes, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Når Kisqali anvendes i kombination med en aromatasehæmmer, skal aromatasehæmmeren tages oralt én gang daglig kontinuerligt i hele serien på 28 dage. Se produktresuméet (SmPC) for aromatasehæmmeren for yderligere oplysninger.

Når Kisqali anvendes i kombination med fulvestrant, administreres fulvestrant intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og herefter én gang om måneden. Der henvises til SmPC'et for fulvestrant for yderligere oplysninger.

Hos præ- eller perimenopausale kvinder skal Kisqali behandling også kombineres med en LHRH-agonist i overensstemmelse med lokal klinisk praksis.

Dosisændringer

Håndtering af svære eller ikke-tolerable bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Kisqali. Hvis det er påkrævet at reducere dosis, kan de anbefalede retningslinjer for dosisreduktion findes i tabel 1.

Tabel 1 Anbefalede retningslinjer for dosisjustering

	Kisqali	
	Dosis	Antal 200 mg tabletter
Tidlig brystkræft		
Startdosis	400 mg/dag	2
Dosisreduktion	200 mg*/dag	1
Fremskreden eller metastatisk brystkræft		
Startdosis	600 mg/dag	3
Første dosisreduktion	400 mg/dag	2
Anden dosisreduktion	200 mg*/dag	1
*Hvis der kræves yderligere dosisreduktion til under 200 mg/dag, skal behandlingen seponeres permanent.		

I tabel 2, 3, 4, 5 og 6 er der en oversigt over anbefalinger til afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Kisqali ved håndtering af specifikke bivirkninger. Planen for håndtering af bivirkninger hos den enkelte patient bør tilpasses ud fra den behandlende læges kliniske vurdering på baggrund af en individuel vurdering af benefit/risk-forholdet (se pkt. 4.4).

Der skal foretages komplet blodtælling (CBC), før behandling med KISQALI indledes. Efter opstart af behandling, skal der foretages CBC hver 2. uge i de første 2 serier, ved starten af hver af de efterfølgende 4 serier og herefter ved klinisk behov.

Tabel 2 Dosisjustering og -håndtering – neutropeni

	Grad 1 eller 2* (ANC 1.000/mm ³ - ≤LLN)	Grad 3* (ANC 500 - <1.000/mm ³)	Febril neutropeni** af grad 3*	Grad 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropeni	Dosisjustering er ikke nødvendig.	Afbryd doseringen indtil bedring til grad ≤2. Genoptag behandlingen med KISQALI ved samme dosis. Hvis toksiciteten vender tilbage og er af grad 3, skal doseringen afbrydes indtil bedring til grad ≤2. Genoptag herefter behandlingen med KISQALI, og reducer med 1 dosisniveau.	Afbryd doseringen indtil bedring til grad ≤2. Genoptag behandlingen med KISQALI, og reducer med 1 dosisniveau.	Afbryd doseringen indtil bedring til grad ≤2. Genoptag behandlingen med KISQALI, og reducer med 1 dosisniveau.
*Sværhedsgrad i henhold til CTCAE version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). **Neutropeni af grad 3 med en enkelt episode med feber på >38,3 °C (eller 38 °C og derover i mere end en time og/eller samtidig infektion). ANC = absolut neutrofil, LLN = nedre grænse i normalområdet.				

Der skal foretages leverfunktionsundersøgelser (LFT), før behandling med KISQALI indledes. Efter opstart af behandling skal der foretages LFT hver 2. uge i de første 2 serier, i starten af hver af de efterfølgende 4 serier og herefter ved klinisk behov. Hvis der bemærkes anomalier af grad ≥2, anbefales det at monitorere hyppigere.

Tabel 3 Dosisændring og håndtering – hepatobiliær toksicitet

	Grad 1* (>ULN - 3 x ULN)	Grad 2* (>3 til 5 x ULN)	Grad 3* (>5 til 20 x ULN)	Grad 4* (>20 x ULN)
Stigning i ASAT- og/eller ALAT-niveauet i forhold til <i>baseline</i>**, uden stigning i totalbilirubin-niveauet til over 2 x ULN	Dosisjustering er ikke nødvendig.	Sværhedsgrad ved <i>baseline</i> <2: Afbryd doseringen indtil bedring til ≤ graden ved <i>baseline</i> . Genoptag herefter behandlingen med Kisqali ved samme dosis. Hvis grad 2 vender tilbage, genoptages behandlingen med Kisqali ved det næste lavere dosisniveau.	Afbryd doseringen af Kisqali indtil bedring til ≤ graden ved <i>baseline</i> . Genoptag herefter ved det næste lavere dosisniveau. Hvis grad 3 vender tilbage, skal Kisqali seponeres.	Seponér Kisqali.
		Sværhedsgrad ved <i>baseline</i> = 2: Ingen afbrydelse af dosering.		
Kombinerede stigninger i ASAT- og/eller ALAT-niveauet sammen med stigning i totalbilirubin-niveauet, ved fravær af cholestase	Hvis patienter udvikler et ALAT- og/eller ASAT-niveau >3 x ULN sideløbende med et totalbilirubin-niveau >2 x ULN uanset graden ved <i>baseline</i> , skal Kisqali seponeres.			

*Sværhedsgrad i henhold til CTCAE version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

***Baseline* = før behandlingsstart.

ULN = øvre grænse i normalområdet.

Der skal foretages EKG-vurdering hos alle patienter, før behandling med Kisqali indledes.

Behandling med Kisqali skal kun indledes hos patienter med QTcF-værdier, der er mindre end 450 ms. Efter opstart af behandling skal EKG-optagelser gentages på ca. dag 14 i den første serie og herefter ved klinisk behov.

I tilfælde af, at QTcF-forlængelse opstår under behandlingen, anbefales hyppigere EKG-monitorering hos patienter med tidlig brystkræft og fremskreden eller metastatisk brystkræft.

Tabel 4 Dosisjustering og -håndtering – forlænget QT-interval

QTcF*-forlængelse	Tidlig brystkræft	Fremskreden eller metastatisk brystkræft
>480 ms og ≤500 ms	Afbryd doseringen af Kisqali, indtil QTcF bedres til <481 ms.	
	Genoptages ved samme dosis.	Reducer til næste lavere dosis.
	Hvis QTcF ≥481 ms vender tilbage, afbrydes behandlingen med Kisqali, indtil QTcF bedres til <481 ms, og herefter genoptages behandlingen ved næste lavere dosis.	
>500 ms	Afbryd doseringen af Kisqali, indtil QTcF bedres til <481 ms, og genoptag herefter behandlingen ved næste lavere dosis. Seponér Kisqali, hvis QTcF >500 ms vender tilbage.	
Hvis QTcF-intervallet er større end 500 ms eller viser en ændring i forhold til <i>baseline</i> på mere end 60 ms i kombination med torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmi, skal Kisqali seponeres permanent.		
Bemærk: Hvis der er behov for yderligere dosisreduktion ved dosis på 200 mg, skal Kisqali seponeres.		
*QTcF = QT-interval korrigeret vha. Fridericias formel.		

Tabel 5 Dosisjustering og -håndtering – ILS/pneumonitis

	Grad 1* (asymptomatisk)	Grad 2* (symptomatisk)	Grad 3 or 4* (alvorlig)
ILS/pneumonitis	Dosisjustering er ikke nødvendig. Indled passende medicinsk behandling og monitorér efter klinisk behov.	Afbryd doseringen indtil bedring til grad ≤1. Genoptag herefter behandlingen med Kisqali ved næste lavere dosis**.	Seponér Kisqali.
* Sværhedsgrad i henhold til CTCAE version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). **Der bør udføres en individuel benefit –risk vurdering, når det overvejes, at genoptage behandling med Kisqali. ILS = interstitiel lungesygdom			

Tabel 6 Dosisjustering og -håndtering – andre toksiciteter*

Andre toksiciteter	Grad 1 eller 2**	Grad 3**	Grad 4**
	Dosisjustering er ikke nødvendig. Indled passende medicinsk behandling og monitorér efter klinisk behov.	Afbryd doseringen indtil bedring til grad ≤1. Genoptag herefter behandlingen med Kisqali ved samme dosis. Hvis grad 3 vender tilbage, genoptages behandlingen med Kisqali ved næste lavere dosis.	Seponér Kisqali.
*Med undtagelse af neutropeni, hepatotoksicitet, forlænget QT-interval og ILS/pneumonitis. ** Sværhedsgrad i henhold til CTCAE version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).			

Der henvises til SmPC'et for den samtidigt administrerede aromatasehæmmer (AI), fulvestrant eller LHRH-agonist for vejledning vedrørende dosisjustering og anden relevant sikkerhedsinformation i tilfælde af toksicitet.

Dosisjustering ved anvendelse af Kisqali sammen med potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere skal undgås, og et andet samtidigt lægemiddel med lavere potentiale for CYP3A4-hæmning bør overvejes. Hvis patienter om nødvendigt skal have en potent CYP3A4-hæmmer samtidigt med ribociclib, skal dosis af Kisqali reduceres (se pkt. 4.5).

Hos patienter, der tager 600 mg ribociclib dagligt, og hvor initiering af samtidig administration af en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis reduceres til 400 mg.

Hos patienter, der tager 400 mg ribociclib dagligt, og hvor initiering af samtidig administration af en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis reduceres yderligere til 200 mg.

Hos patienter, der har fået reduceret dosis til 200 mg ribociclib dagligt, og hvor initiering af samtidig administration af en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal Kisqali seponeres.

På grund af variabilitet mellem patienter, er de anbefalede dosisjusteringer ikke nødvendigvis optimale hos alle patienter. Derfor anbefales tæt monitorering for tegn på toksicitet. Hvis den potente hæmmer seponeres, skal dosis af Kisqali ændres til den dosis, der blev anvendt før initiering af den potente CYP3A4-hæmmer, efter mindst 5 halveringstider af den potente CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. En startdosis på 200 mg anbefales til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Kisqali er ikke undersøgt hos patienter med brystkræft og nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med tidlig brystkræft og nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft er dosisjustering ikke nødvendig ved let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A), ved moderat nedsat (Child-Pugh klasse B) og svært nedsat (Child-Pugh klasse C) leverfunktion kan patienterne have forhøjet eksponering for ribociclib (mindre end 2 gange), og der anbefales en startdosis af Kisqali på 400 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Kisqalis sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Administration

Kisqali skal tages oralt én gang daglig sammen med eller uden mad (se pkt. 4.5). Patienten skal opfordres til at tage dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen. Hvis patienten kaster op efter at have taget sin dosis, eller hvis patienten glemmer en dosis, må patienten ikke tage en ekstra dosis samme dag. Den næste ordinerede dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller deles, før de synkes. En tablet må ikke indtages, hvis den er knækket, revnet eller på anden måde ikke er intakt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for jordnødder, soja eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kritisk visceral sygdom

Virkningen og sikkerheden af ribociclib er ikke undersøgt hos patienter med kritisk visceral sygdom.

Neutropeni

Alt efter sværhedsgraden af neutropeni kan det være nødvendigt at afbryde, reducere eller seponere behandling med Kisqali, som beskrevet i tabel 2 (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hepatobiliær toksicitet

Der skal foretages leverfunktionsundersøgelser, før behandling med Kisqali indledes. Efter opstart af behandling skal leverfunktionen monitoreres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Alt efter sværhedsgraden af forhøjede transaminaser, kan det være nødvendigt at afbryde, reducere eller seponere behandling med Kisqali som beskrevet i tabel 3 (se pkt. 4.2 og 4.8). Anbefalinger for patienter med forhøjede ASAT-/ALAT-niveauer af grad ≥ 3 ved *baseline* er ikke fastlagt.

Forlænget QT-interval

Anvendelse af Kisqali bør undgås hos patienter, der allerede har udviklet eller har signifikant risiko for at udvikle QTc-forlængelse. Dette omfatter patienter:

- med langt QT-syndrom
- med ukontrolleret eller alvorlig hjertesygdom, herunder nyligt myokardieinfarkt, kongestiv hjertesvigt, ustabil angina pectoris og bradyarytmier
- med elektrolytforstyrrelser.

Anvendelse af Kisqali sammen med lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, og/eller potente CYP3A4-hæmmere skal undgås, da dette kan føre til klinisk relevant forlængelse af QTcF-intervallet (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1). Hvis samtidig administration af Kisqali og en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af Kisqali ændres som beskrevet i pkt. 4.2.

Baseret på resultater fra studie E2301 (MONALEESA-7) frarådes det at anvende Kisqali i kombination med tamoxifen (se pkt. 4.8 og 5.1).

Tidlig brystkræft

I studie O12301C (NATALEE) blev der observeret en stigning i QTcF-intervallet på >60 ms i forhold til *baseline* hos 19 (0,8 %) patienter, der fik Kisqali plus en aromatasehæmmer.

EKG skal vurderes, før behandling indledes. Behandling med Kisqali skal kun indledes hos patienter med QTcF-værdier, der er mindre end 450 ms. EKG-optagelser skal gentages på ca. dag 14 i den første serie og herefter ved klinisk behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos patienter med tidlig brystkræft skal der foretages relevant monitorering af serumelektrolytter (herunder kalium, calcium, fosfor og magnesium) før opstart af behandling, i starten af de første 6 serier og herefter ved klinisk behov. Enhver abnormitet skal korrigeres, før der indledes behandling med Kisqali og under behandling med Kisqali.

Alt efter den observerede QT-forlængelse under behandling, kan det være nødvendigt at afbryde, reducere eller seponere behandling med Kisqali som beskrevet i tabel 4 (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Fremskreden eller metastatisk brystkræft

I studie E2301 (MONALEESA-7) blev der observeret en stigning i QTcF-intervallet på >60 ms i forhold til *baseline* hos 14/87 (16,1 %) patienter, der fik Kisqali plus tamoxifen, og hos 18/245 (7,3 %) patienter, der fik Kisqali plus en non-steroid aromatasehæmmer (NSAI).

EKG skal vurderes, før behandling indledes. Behandling med Kisqali skal kun indledes hos patienter med QTcF-værdier, der er mindre end 450 ms. EKG-optagelser skal gentages på ca. dag 14 i den første serie og herefter ved klinisk behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft skal der foretages relevant monitorering af serumelektrolytter (herunder kalium, calcium, fosfor og magnesium) før opstart af behandling, i starten af de første 6 serier og herefter ved klinisk behov. Enhver abnormitet skal korrigeres, før der indledes behandling med Kisqali og under behandling med Kisqali.

Alt efter den observerede QT-forlængelse under behandling, kan det være nødvendigt at afbryde, reducere eller seponere behandling med Kisqali som beskrevet i tabel 4 (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Alvorlige kutane reaktioner

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er blevet rapporteret i forbindelse med Kisqali behandling. Hvis der opstår tegn og symptomer som tyder på alvorlige kutane reaktioner (fx progressivt udbredt udslæt, ofte med blister eller slimhindelæsioner) skal Kisqali seponeres omgående.

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Der er rapporteret om interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis ved Kisqali. Patienter skal monitoreres for lungesymptomer, der tyder på ILS/pneumonitis. Disse kan omfatte hypoxi, hoste og dyspnø og dosisjustering skal håndteres i henhold til tabel 5 (se pkt. 4.2).

Alt efter sværhedsgraden af ILS/pneumonitis, som kan være letal, kan det være nødvendigt at afbryde, reducere eller seponere behandling med Kisqali som beskrevet i tabel 5 (se pkt. 4.2).

Forhøjet kreatinin i blodet

Ribociclib kan medføre forhøjet kreatinin i blodet, da det er en hæmmer af de renale transportører organisk kation-transportør 2 (OCT2) og multilægemedel- og toksin-ekstrusionsprotein 1 (MATE1). Disse er involveret i aktiv sekretion af kreatinin fra de proksimale tubuli (se pkt. 4.5). I tilfælde af, at kreatinin i blodet bliver forhøjet under behandling, anbefales det at undersøge nyrefunktionen yderligere for at udelukke nedsat nyrefunktion.

CYP3A4-substrater

Ribociclib er en potent CYP3A4-hæmmer ved en dosis på 600 mg og en moderat CYP3A4-hæmmer ved en dosis på 400 mg. Ribociclib kan derfor interagere med lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4. Dette kan medføre forhøjede serumkoncentrationer af CYP3A4-substrater (se pkt. 4.5). Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig brug af følsomme CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks. Se SmPC'et for det andet lægemiddel for vejledning vedrørende samtidig administration med CYP3A4-hæmmere.

Nedsat nyrefunktion

Den anbefalede startdosis på 200 mg hos patienter med svært nedsat nyrefunktion estimeres til at resultere i ca. 45 % lavere eksponering sammenlignet med standard startdosis på 600 mg hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft med normal nyrefunktion. Virkningen ved denne startdosis er ikke undersøgt. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og monitoreres nøje for tegn på toksicitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal informeres om at anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen med Kisqali og i mindst 21 dage efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Sojalecithin

Kisqali indeholder sojalecithin. Patienter, der er allergiske over for jordnødder eller soja, bør ikke tage Kisqali (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationen af ribociclib

Ribociclib metaboliseres primært af CYP3A4. Lægemidler, som kan påvirke aktiviteten af CYP3A4-enzym, kan derfor ændre ribociclibs farmakokinetik. Samtidig administration af den potente CYP3A4-hæmmer ritonavir (100 mg to gange daglig i 14 dage) og en enkelt dosis af 400 mg ribociclib øgede eksponeringen (AUC_{inf}) og maksimumkoncentration (C_{max}) for ribociclib hos raske forsøgspersoner med henholdsvis 3,2 og 1,7 gange i forhold til en enkelt dosis på 400 mg ribociclib alene. C_{max} og AUC_{last} for LEQ803 (en fremtrædende metabolit af ribociclib, der tegner for mindre end 10 % af den samlede eksponering) blev reduceret med henholdsvis 96 % og 98 %. Det er estimeret fra fysiologisk baserede farmakokinetisk (PBPK) simulering med samtidigt administreret ritonavir (100 mg to gange dagligt), at *steady state* C_{max} og AUC_{0-24h} af ribociclib (400 mg én gang daglig) blev øget med henholdsvis 1,5 og 1,8 gange.

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere bør undgås, herunder, men ikke begrænset til, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil og voriconazol (se pkt. 4.4). Andre samtidige lægemidler med mindre potentiale for at hæmme CYP3A4 bør overvejes som alternativ, og patienter bør monitoreres for ribociclib-relaterede bivirkninger (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Hvis samtidig administration af Kisqali og en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af Kisqali ændres som beskrevet i pkt. 4.2. Der foreligger dog ingen kliniske data for disse dosisjusteringer. På grund af variabilitet mellem patienter, er de anbefalede dosisjusteringer ikke nødvendigvis optimale hos alle patienter. Derfor anbefales det at foretage tæt monitorering for ribociclib-relaterede bivirkninger. I tilfælde af toksicitet, som er relateret til ribociclib, bør dosis ændres eller behandling afbrydes indtil toksiciteten er bedret (se pkt. 4.2 og 5.2). Hvis den potente CYP3A4-hæmmer seponeres og efter mindst 5 halveringstider af CYP3A4-hæmmeren (se SmPC'et for den pågældende CYP3A4-hæmmer), skal Kisqali-dosis genoptages ved den dosis, der blev anvendt før initiering af den potente CYP3A4-hæmmer.

PBPK-simuleringer tydede på, at ved en dosis på 600 mg ribociclib kan en moderat CYP3A4-hæmmer (erythromycin) øge ribociclibs C_{max} og AUC ved *steady state* med henholdsvis 1,1 og 1,1 gange. PBPK-simuleringer tydede på, at en moderat CYP3A4-hæmmer kan øge C_{max} og AUC for ribociclib 400 mg ved *steady state* med henholdsvis 1,1 og 1,2 gange. Effekten ved en dosis på 200 mg én gang daglig blev forudsagt til at være en øgning af C_{max} og AUC ved *steady state* med henholdsvis 1,3 og 1,5 gange. Dosisjustering af ribociclib er ikke nødvendig ved initiering af behandling med lette eller moderate CYP3A4-hæmmere. Det anbefales dog at monitorere for ribociclib-relaterede bivirkninger.

Patienter skal informeres om at undgå grapefrugt eller grapefrugtjuice. Disse er kendt for at hæmme cytochrom CYP3A4-enzymet og kan øge eksponeringen for ribociclib.

Stoffer, der kan reducere plasmakoncentrationen af ribociclib

Samtidig administration af den potente CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg daglig i 14 dage) og en enkelt dosis af 600 mg ribociclib reducerede ribociclibs AUC_{inf} og C_{max} med henholdsvis 89 % og 81 % i forhold til en enkelt dosis af 600 mg ribociclib alene hos raske forsøgspersoner. LEQ803's C_{max}

blev øget med 1,7 gange og AUC_{inf} blev reduceret med 27 %. Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-induktorer kan derfor føre til en nedsat eksponering og dermed en risiko for manglende effekt. Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-induktorer bør undgås, herunder, men ikke begrænset til, phenytoin, rifampicin, carbamazepin og prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*). Et andet samtidigt lægemiddel uden eller med minimalt potentiale for at inducere CYP3A4 bør overvejes som alternativ.

Virkningen af en moderat CYP3A4-induktor på ribociclib's eksponering er ikke undersøgt. PBPK-simuleringer tydede på, at en moderat CYP3A4-induktor (efavirenz) kan reducere ribociclib's C_{max} og AUC ved *steady state* med henholdsvis 55 % og 74 % ved en ribociclib-dosis på 400 mg, og med henholdsvis 52 % og 71 % ved en ribociclib-dosis på 600 mg. Samtidig brug af moderate CYP3A4-induktorer kan derfor medføre nedsat eksponering og dermed risiko for nedsat effekt særligt hos patienter i behandling med 400 mg eller 200 mg ribociclib én gang daglig.

Stoffer, hvis plasmakoncentration kan blive ændret af Kisqali

Ribociclib er en moderat til potent CYP3A4-hæmmer og kan interagere med medicinske substrater, der metaboliseres via CYP3A4, hvilket kan føre til en øget serumkoncentration af det samtidigt anvendte lægemiddel.

Samtidig administration af midazolam (CYP3A4-substrat) med flere doser af Kisqali (400 mg) øgede eksponeringen for midazolam med 280 % (3,80 gange) hos raske forsøgspersoner sammenlignet med administration af midazolam alene. PBPK-simuleringer tydede på, at Kisqali givet i en dosis på 600 mg forventes at øge midazolams AUC med 5,2 gange. Når ribociclib administreres samtidigt med andre lægemidler, skal SmPC'et for det andet lægemiddel derfor altid tages i betragtning for anbefalinger vedrørende samtidig administration med CYP3A4-hæmmere. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig administration med følsomme CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (se pkt. 4.4). Det kan være nødvendigt at reducere dosis af et følsomt CYP3A4-substrat med et snævert terapeutisk indeks, herunder, men ikke begrænset til, alfentanil, ciclosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus og tacrolimus, da ribociclib kan øge eksponeringen for disse.

Det bør undgås at administrere ribociclib samtidigt med følgende CYP3A4-substrater: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, quinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam og triazolam.

Samtidig administration af koffein (CYP1A2-substrat) med flere doser af Kisqali (400 mg) øgede eksponeringen for koffein med 20 % (1,20 gange) hos raske forsøgspersoner sammenlignet med administration af koffein alene. Ved den klinisk relevante dosis 600 mg, forudsagde simuleringer med anvendelse af PBPK modeller kun svag hæmmende effekt af ribociclib på CYP1A2-substrater (<2 gange øgning af AUC).

Stoffer, der er transportør-substrater

In vitro-evalueringer indikerede, at ribociclib har et potentiale for at hæmme aktiviteterne af lægemiddeltransportørerne P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 og BSEP. Det anbefales at udvise forsigtighed og monitorere for toksicitet under samtidig behandling med følsomme substrater af disse transportører, som har et snævert terapeutisk indeks, herunder, men ikke begrænset til, digoxin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin og metformin.

Interaktioner med fødevarer

Kisqali kan administreres med eller uden mad (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lægemidler, der hæver gastrisk pH

Ribociclib har høj opløselighed ved eller under pH 4,5 og i biorelevant medie (ved pH 5,0 og 6,5). Samtidig administration af ribociclib og lægemidler, der hæver gastrisk pH, blev ikke evalueret i et

klinisk studie, men der blev dog hverken observeret ændret absorption af ribociclib i den populationsfarmakokinetiske eller non-kompartiment-farmakokinetiske analyse.

Lægemeddelinteraktion mellem ribociclib og letrozol

Data fra et klinisk studie hos patienter med brystkræft og populationsfarmakokinetisk analyse tydede ikke på nogen lægemiddelinteraktion mellem ribociclib og letrozol efter samtidig administration af disse lægemidler.

Lægemeddelinteraktion mellem ribociclib og anastrozol

Data fra et klinisk studie hos patienter med brystkræft tydede ikke på nogen klinisk relevant lægemiddelinteraktion mellem ribociclib og anastrozol efter samtidig administration af disse lægemidler.

Lægemeddelinteraktion mellem ribociclib og fulvestrant

Data fra et klinisk studie hos patienter med brystkræft tydede ikke på nogen klinisk relevant virkning af fulvestrant på ribociclib-eksponering efter samtidig administration af disse lægemidler.

Lægemeddelinteraktion mellem ribociclib og tamoxifen

Data fra et klinisk studie hos patienter med brystkræft tydede på, at tamoxifen-eksponering cirka fordobledes efter samtidig administration af ribociclib og tamoxifen.

Lægemeddelinteraktioner mellem ribociclib og orale kontrceptiva

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med ribociclib og orale kontrceptiva (se pkt. 4.6).

Forventede interaktioner

Antiarytmika og andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet

Samtidig administration af Kisqali og lægemidler med et kendt potentiale for at forlænge QT-intervallet bør undgås, fx antiarytmika (herunder, men ikke begrænset til, amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol). Samtidig administration af Kisqali og andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet bør undgås (herunder, men ikke begrænset til, chloroquin, halofantrin, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid og intravenøs ondansetron) (se punkt 4.4). Det anbefales desuden ikke at anvende Kisqali i kombination med tamoxifen (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Graviditetsstatus skal verificeres før opstart af behandling med Kisqali.

Kvinder i den fertile alder, der får Kisqali, skal anvende sikker kontraception (fx prævention med dobbelt barriere) under behandlingen og i mindst 21 dage efter ophør med behandling med Kisqali.

Graviditet

Der er ikke udført fyldestgørende og velkontrollerede studier hos gravide kvinder. På baggrund af fund i dyr kan ribociclib forårsage fosterskade, når det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). Kisqali bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det vides ikke, om ribociclib er til stede i human modermælk. Der foreligger ingen data om virkningen af ribociclib på det ammede spædbarn eller virkningen af ribociclib på mælkeproduktion. Ribociclib og dets metabolitter passerer let over i mælken hos diegivende rotter. Patienter, der får Kisqali, bør ikke amme i mindst 21 dage efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende virkningen af ribociclib på fertilitet. På baggrund af dyrestudier kan ribociclib nedsætte fertiliteten hos fertile mænd (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kisqali kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal informeres om at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis de oplever træthed, svimmelhed eller vertigo under behandling med Kisqali (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Tidlig brystkræft

De mest almindelige bivirkninger (rapporteret med en hyppighed på ≥ 20 %) i det datasæt, for hvilke hyppigheden for Kisqali plus aromatasehæmmer overstiger hyppigheden for aromatasehæmmer alene, var neutropeni, infektioner, kvalme, hovedpine, træthed, leukopeni og unormale levertal.

De mest almindelige bivirkninger af grad 3/4 (rapporteret med en hyppighed på ≥ 2 %) i det datasæt, for hvilke hyppigheden for Kisqali plus aromatasehæmmer overstiger hyppigheden for aromatasehæmmer alene, var neutropeni, unormale levertal og leukopeni.

Dosisreduktion som følge af bivirkninger, uanset årsagssammenhæng, skete hos 22,8 % af de patienter, der fik Kisqali plus aromatasehæmmer i de kliniske fase III-studier. Permanent seponering blev rapporteret hos 19,7 % af de patienter, der fik Kisqali plus aromatasehæmmer i de kliniske fase III-studier.

Fremskreden eller metastatisk brystkræft

De mest almindelige bivirkninger (rapporteret med en hyppighed på ≥ 20 %) i det sammenlagte datasæt, for hvilke hyppigheden for Kisqali plus enhver kombination overstiger hyppigheden for placebo plus enhver kombination, var neutropeni, infektioner, kvalme, træthed, diarré, leukopeni, opkastning, hovedpine, obstipation, alopeci, hoste, udslæt, rygsmerter, anæmi og unormale levertal.

De mest almindelige bivirkninger af grad 3/4 (rapporteret med en hyppighed på ≥ 2 %) i det sammenlagte datasæt, for hvilke hyppigheden for Kisqali plus enhver kombination overstiger hyppigheden for placebo plus enhver kombination, var neutropeni, leukopeni, unormale levertal, lymfopeni, infektioner, rygsmerter, anæmi, træthed, hypofosfatæmi og opkastning.

Dosisreduktion som følge af bivirkninger, uanset årsagssammenhæng, skete hos 39,5 % af de patienter, der fik Kisqali i de kliniske fase III-studier uanset kombination. Permanent seponering blev rapporteret hos 8,7 % af de patienter, der fik Kisqali og enhver kombination i de kliniske fase III-studier.

Oversigt over bivirkninger

Tidlig brystkræft

Den samlede sikkerhedsvurdering af Kisqali er baseret på datasættet fra 2.525 patienter, der fik Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer, og som var inkluderet i det randomiserede, åbne kliniske fase III-studie NATALEE.

Den mediane eksponeringstid for ribociclib i studiet var 33,0 måneder. Af disse patienter blev 69,4 % eksponeret i >24 måneder og 42,8 % gennemførte det 36 måneder lange ribociclib-regimen.

Fremskreden og metastatisk brystkræft

Den samlede sikkerhedsvurdering af Kisqali er baseret på datasættet med sammenlagte data fra 1.065 patienter, der fik Kisqali i kombination med endokrin behandling (N=582 i kombination med en aromatasehæmmer, og N=483 i kombination med fulvestrant), og som var inkluderet i de randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske fase III-studier MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI-subgruppe og MONALEESA-3.

Den mediane eksponeringstid for forsøgsbehandling på tværs af de sammenlagte fase III-studiers datasæt var 19,2 måneder, hvoraf 61,7 % af patienterne blev eksponeret i ≥ 12 måneder.

Bivirkningerne fra de kliniske fase III-studier (tabel 7) hos patienter med tidlig brystkræft og fremskreden eller metastatisk brystkræft er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med den alvorligste bivirkning anført først. Derudover er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 7 Indberettede bivirkninger i de kliniske fase III-studier og efter markedsføring

Hyppighed	Patienter med tidlig brystkræft med en startdosis på 400 mg ribociclib	Patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft med en startdosis på 600 mg ribociclib
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig	Infektioner ¹	Infektioner ¹
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig	Neutropeni, leukopeni	Neutropeni, leukopeni, anæmi, lymfopeni
Almindelig	Anæmi, trombocytopeni, lymfopeni	Trombocytopeni, febril neutropeni
Ikke almindelig	Febril neutropeni	-
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig	-	Nedsat appetit
Almindelig	Hypocalcæmi, hypokaliæmi, nedsat appetit	Hypocalcæmi, hypokaliæmi, hypofosfatæmi
Nervesystemet		
Meget almindelig	Hovedpine	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig	Svimmelhed	Vertigo
Øjne		
Almindelig	-	Øget tåresekretion, øjentørhed
Hjerte		
Almindelig	-	Synkope
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig	Hoste	Dyspnø, hoste
Almindelig	Dyspnø, interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis	Interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis

Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig	Kvalme, diarré, obstipation, mavesmerter ²	Kvalme, diarré, opkastning, obstipation, mavesmerter ² , stomatitis, dyspepsi
Almindelig	Opkastning, stomatitis ³	Dysgeusi
Lever og galdeveje		
Almindelig	Hepatotoksicitet ⁴	Hepatotoksicitet ⁴
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Alopeci	Alopeci, udslæt ⁵ , pruritus
Almindelig	Udslæt ⁵ , pruritus	Tør hud, erytem, vitiligo
Sjælden	-	Erythema multiforme
Ikke kendt	-	Toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Meget almindelig	-	Rygsmarter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig	Træthed, asteni, pyreksi	Træthed, perifert ødem, pyreksi, asteni
Almindelig	Perifert ødem, orofaryngeale smerter	Orofaryngeale smerter, mundtørhed
Undersøgelser		
Meget almindelig	Unormale levertal ⁶	Unormale levertal ⁶
Almindelig	Forhøjet niveau af blodkreatinin, forlænget QT-interval på elektrokardiogram	Forhøjet niveau af blodkreatinin, forlænget QT-interval på elektrokardiogram
¹ Infektioner: urinvejsinfektioner, luftvejsinfektioner, gastroenteritis (kun hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft), sepsis (<1 %, kun hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft). ² Mavesmerter: mavesmerter, smerter i øvre del af abdomen. ³ Stomatitis ved tidlig brystkræft omfatter: stomatitis, mucositis. ⁴ Hepatotoksicitet: hepatisk cytolyse, hepatocellulær skade (kun hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft), lægemiddelinduceret leverskade (<1 % hos patienter med tidlig brystkræft og hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft), hepatotoksicitet, leversvigt (kun hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft), autoimmun hepatitis (enkelt tilfælde hos en patient med tidlig brystkræft og enkelt tilfælde hos en patient med fremskreden eller metastatisk brystkræft). ⁵ Udslæt: udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt. ⁶ Unormale levertal: forhøjet ALAT-niveau, forhøjet ASAT-niveau, forhøjet blodbilirubin-niveau.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni

I fase III-studiet med patienter med tidlig brystkræft var neutropeni den hyppigst rapporterede bivirkning (62,5 %), og et fald i neutrofil tal af grad 3 eller 4 (baseret på laboratoriefund) blev rapporteret hos 45,1 % af patienter, der fik Kisqali plus aromatasehæmmer.

Blandt patienter med tidlig brystkræft, der havde grad 2, 3 eller 4 neutropeni, var mediantiden til fremkomst 0,6 måned for de patienter, som oplevede en hændelse. Mediantiden til bedring af grad ≥ 3 (til normalisering eller grad <3) var 0,3 måned i armen med Kisqali plus aromatasehæmmer efter afbrydelse og/eller reduktion og/eller seponering af behandlingen. Febril neutropeni blev rapporteret hos 0,3 % af de patienter, der blev eksponeret for Kisqali plus aromatasehæmmer. Andelen af seponeringer af behandlingen som følge af neutropeni var lav (1,1 %) hos patienter, der fik Kisqali plus aromatasehæmmer (se pkt. 4.2 og 4.4).

I fase III-studierne med patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft var neutropeni den hyppigst rapporterede bivirkning (75,4 %), og et fald i neutrofil tal af grad 3 eller 4 (baseret på laboratoriefund) blev rapporteret hos 62,0 % af patienter, der fik Kisqali plus enhver kombination.

Blandt patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft, der havde grad 2, 3 eller 4 neutropeni, var mediantiden til fremkomst 17 dage for de patienter, som oplevede en hændelse. Mediantiden til bedring af grad ≥ 3 (til normalisering eller grad < 3) var 12 dage i armene med KISQALI plus enhver kombination efter afbrydelse og/eller reduktion og/eller seponering af behandlingen. Febril neutropeni blev rapporteret hos ca. 1,7 % af patienter, der blev eksponeret for KISQALI i fase III-studierne. Andelen af seponeringer af behandlingen som følge af neutropeni var lav (0,8 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Alle patienter skal informeres om omgående at indberette enhver form for feber.

Hepatobiliær toksicitet

I de kliniske fase III-studier med patienter med tidlig brystkræft og med fremskreden eller metastatisk brystkræft blev der observeret stigninger i transaminaser.

I fase III-studiet med patienter med tidlig brystkræft forekom hændelser med hepatobiliær toksicitet hos en højere andel patienter i armene med KISQALI plus aromatasehæmmer sammenlignet med armene med aromatasehæmmer alene (henholdsvis 26,4 % *versus* 11,2 %), med flere hændelser af grad 3/4 rapporteret hos patienter, der blev behandlet med KISQALI plus en aromatasehæmmer (henholdsvis 8,6 % *versus* 1,7 %). Stigninger i ALAT- eller ASAT-niveauet til mere end tre gange den øvre normalgrænse sideløbende med stigning i totalbilirubin-niveauet til mere end to gange den øvre normalgrænse, med et normalt niveau af basisk fosfatase, forekom hos 8 patienter, der blev behandlet med KISQALI plus aromatasehæmmer (hos 6 patienter blev ALAT- eller ASAT-niveauerne normaliseret inden for 65 til 303 dage efter seponering af KISQALI).

Dosisafbrydelser som følge af hændelser med hepatobiliær toksicitet blev rapporteret hos 12,4 % af de patienter med tidlig brystkræft, der blev behandlet med KISQALI plus aromatasehæmmer, primært på grund af forhøjet ALAT-niveau (10,1 %) og/eller forhøjet ASAT-niveau (6,8 %). Dosisjustering som følge af hændelser med hepatobiliær toksicitet blev rapporteret hos 2,6 % af de patienter med tidlig brystkræft, der blev behandlet med KISQALI plus aromatasehæmmer, primært på grund af forhøjet ALAT-niveau (1,9 %) og/eller forhøjet ASAT-niveau (0,6 %). Seponering af behandling med KISQALI som følge af unormale levertal eller hepatotoksicitet forekom hos henholdsvis 8,9 % og 0,1 % af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

I det kliniske fase III-studie med patienter med tidlig brystkræft forekom 80,9 % (165/204) af hændelserne med forhøjet ALAT- eller ASAT-niveau af grad 3 eller 4 inden for de første 6 måneders behandling. Blandt de patienter, der havde forhøjet ALAT- eller ASAT-niveau af grad 3 eller 4, var mediantiden til fremkomst 2,8 måneder for armene med KISQALI plus aromatasehæmmer. Mediantiden til bedring (til normalisering eller grad ≤ 2) var 0,7 måneder i armene med KISQALI plus aromatasehæmmer.

I de kliniske fase III-studier med patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft forekom hændelser med hepatobiliær toksicitet hos en højere andel patienter i armene med KISQALI plus enhver kombination sammenlignet med armene med placebo plus enhver kombination (henholdsvis 27,3 % *versus* 19,6 %), med flere hændelser af grad 3/4 rapporteret hos patienter, der blev behandlet med KISQALI plus enhver kombination (henholdsvis 13,2 % *versus* 6,1 %). Der blev rapporteret grad 3 eller 4-stigninger i ALAT-niveauet (11,2 % *versus* 1,7 %) og ASAT-niveauet (7,8 % *versus* 2,1 %) i henholdsvis KISQALI- og placebo-armene. Stigning i ALAT- eller ASAT-niveauet til mere end tre gange den øvre normalgrænse sideløbende med stigning i totalbilirubin-niveauet til mere end to gange den øvre normalgrænse, med et normalt niveau af basisk fosfatase, i fravær af cholestase, forekom hos 6 patienter (4 patienter i studie A2301 [MONALEESA-2], hvis niveauer blev normaliseret inden for 154 dage efter seponering af KISQALI, og 2 patienter i studie F2301 [MONALEESA-3], hvis niveauer blev normaliseret henholdsvis 121 og 532 dage efter seponering af KISQALI). Der blev ikke rapporteret sådanne tilfælde i studie E2301 (MONALEESA-7).

Afbrydelser og/eller dosisjusteringer som følge af hændelser med hepatobiliær toksicitet blev rapporteret hos 12,3 % af patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft, der blev behandlet med KISQALI plus enhver kombination, primært på grund af forhøjet ALAT-niveau (7,9 %) og/eller forhøjet ASAT-niveau (7,3 %). Seponering af behandling med KISQALI plus enhver kombination som

følge af unormale levertal eller hepatotoksicitet forekom hos henholdsvis 2,4 % og 0,3 % af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

I de kliniske fase III-studier med patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft forekom 70,9 % (90/127) af hændelserne med forhøjet ALAT- eller ASAT-niveau af grad 3 eller 4 inden for de første 6 måneders behandling. Blandt de patienter, der havde forhøjet ALAT- eller ASAT-niveau af grad 3 eller 4, var mediantiden til fremkomst 92 dage for armene med Kisqali plus enhver kombination. Mediantiden til bedring (til normalisering eller grad ≤ 2) var 21 dage i armene med Kisqali plus enhver kombination.

Forlænget QT-interval

I fase III-studiet med patienter med tidlig brystkræft rapporterede 5,3 % af patienterne i armen med Kisqali plus aromatasehæmmer og 1,4 % af patienterne i armen med aromatasehæmmer alene hændelser med forlænget QT-interval. I armen med Kisqali plus aromatasehæmmer viste hændelserne med forlænget QT-interval sig primært som forlænget QT-interval på EKG (4,3 %), hvilket var den eneste bekræftede bivirkning med Kisqali. Dosisafbrydelser som følge af forlænget QT-interval på EKG og synkope blev rapporteret hos 1,1 % af de patienter, der fik behandling med Kisqali. Dosisjustering som følge af forlænget QT-interval på EKG blev rapporteret hos 0,1 % af de patienter, der fik behandling med Kisqali.

En central analyse af EKG-data viste 10 patienter (0,4 %) og 4 patienter (0,2 %) med mindst et tilfælde af post-baseline-QTcF-interval >480 ms for henholdsvis armen med Kisqali plus aromatasehæmmer og armen med aromatasehæmmer alene. Blandt patienter, der havde forlænget QTcF-interval >480 ms i armen med Kisqali plus aromatasehæmmer, var mediantiden til fremkomst 15 dage, og disse ændringer var reversible ved afbrydelse af doseringen og/eller dosisreduktion. En ændring i QTcF-interval >60 ms i forhold til baseline blev set hos 19 patienter (0,8 %) i armen med Kisqali plus aromatasehæmmer, og post-baseline QTcF-interval >500 ms blev set hos 3 patienter (0,1 %) i armen med Kisqali plus aromatasehæmmer.

I studie E2301 (MONALEESA-7) med patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft var den observerede gennemsnitlige QTcF-stigning i forhold til baseline ca. 10 ms højere i tamoxifen plus placebo-subgruppen sammenlignet med NSAI plus placebo-subgruppen, hvilket tyder på, at tamoxifen alene havde en QTcF-forlængende effekt, som kan medvirke til de QTcF-værdier, der blev set i Kisqali plus tamoxifen-gruppen. I placebo-armen forekom der en stigning af QTcF-intervallet på >60 ms i forhold til baseline hos 6/90 (6,7 %) patienter, der fik tamoxifen, og ikke hos nogen patienter, der fik en NSAI (se pkt. 5.2). Der blev observeret en stigning af QTcF-intervallet på >60 ms i forhold til baseline hos 14/87 (16,1 %) patienter, der fik Kisqali plus tamoxifen, og hos 18/245 (7,3 %) patienter, der fik Kisqali plus en NSAI. Det anbefales ikke at anvende Kisqali i kombination med tamoxifen (se pkt. 5.1).

I de kliniske fase III-studier havde 9,3 % af patienterne med fremskreden eller metastatisk brystkræft i armene med Kisqali plus aromatasehæmmer eller fulvestrant og 3,5 % i armene med placebo plus aromatasehæmmer eller fulvestrant mindst en hændelse med forlænget QT-interval (herunder forlænget QT-interval på EKG og synkope). Gennemgang af EKG-data viste, at 15 patienter (1,4 %) havde en post-baseline-QTcF-værdi >500 ms, og 61 patienter (5,8 %) havde forlænget QTcF-interval >60 ms i forhold til baseline. Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde af torsade de pointes. Afbrydelser/dosisjusteringer blev rapporteret hos 2,9 % af patienter, der blev behandlet med Kisqali plus aromatasehæmmer eller fulvestrant, på grund af forlænget QT-interval på elektrokardiogram og synkope.

Analysen af EKG-data viste 55 patienter (5,2 %) og 12 patienter (1,5 %) med mindst et tilfælde af post-baseline-QTcF >480 ms for henholdsvis armene med Kisqali plus aromatasehæmmer eller fulvestrant og armene med placebo plus aromatasehæmmer eller fulvestrant. Blandt patienter, der havde QTcF-forlængelse >480 ms, var mediantiden til fremkomst 15 dage uanset kombination, og disse ændringer var reversible ved afbrydelse af doseringen og/eller dosisreduktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

I det kliniske fase III-studie med patienter med tidlig brystkræft blev 983 patienter med let nedsat nyrefunktion og 71 patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med ribociclib. Der blev ikke inkluderet patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.1).

I tre pivotale studier med patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft blev 341 patienter med let nedsat nyrefunktion og 97 patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med ribociclib. Der blev ikke inkluderet patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.1). Der var en korrelation mellem graden af nedsat nyrefunktion ved *baseline* og kreatininværdierne i blodet under behandling. Der blev observeret en let øget rate af QT-forlængelse og trombocytopeni hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Se pkt. 4.2 og 4.4 for anbefalinger til monitorering og dosisjustering af disse toksiciteter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med rapporterede tilfælde af overdosering med Kisqali. I tilfælde af overdosering kan der opstå symptomer som fx kvalme og opkastning. Der kan endvidere forekomme hæmatologisk (fx neutropeni, trombocytopeni) toksicitet og eventuelt QTc-forlængelse. I alle tilfælde af overdosering bør der iværksættes generel understøttende behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EF02.

Virkningsmekanisme

Ribociclib er en selektiv hæmmer af cyclin-afhængig kinase (CDK) 4 og 6, der resulterer i værdier for 50 % hæmning (IC_{50}) på henholdsvis 0,01 μ M (4,3 ng/ml) og 0,039 μ M (16,9 ng/ml) i biokemiske analyser. Disse kinaser aktiveres, når de bindes til D-cycliner, og spiller en afgørende rolle i signaleringsveje, der fører til cellecyklusprogression og celleproliferation. Cyclin D-CDK4-/6-komplekset regulerer cellecyklusprogression gennem fosforylering af retinoblastomproteinet (pRb).

Ribociclib reducerede fosforylering af pRb *in vitro*, hvilket resulterede i bremsning af G1-fasen af cellecyklussen, reduceret proliferation og en senescent fænotype i brystkræft-modeller. Behandling med ribociclib som enkeltstof førte til tumorregressioner *in vivo*, hvilket korrelerede med hæmningen af pRb-fosforylering.

I *in vivo*-studier, hvor der blev anvendt en xenograftmodel af patient-afledt østrogenreceptor-positiv brystkræft, resulterede kombinationer af ribociclib og antiøstrogener (dvs. letrozol) i overlegen hæmning af tumorvækst med vedvarende tumorregression og udskudt tumorgenvækst efter ophør med dosering sammenlignet med hvert stof alene. Ved administration til patienter kan ribociclib desuden være immunmodulerende og nedsætte regulatoriske T-celler og relative niveauer af CD3+-T-celler. Endvidere blev antitumoraktiviteten af ribociclib i kombination med fulvestrant *in vivo* vurderet hos immunkompromitterede mus, der bar de ZR751 ER+ humane brystkræft-xenografts, og kombinationen med fulvestrant resulterede i en komplet hæmning af tumorvækst.

Når ribociclib blev afprøvet på et panel af brystkræftcellelinjer med kendt ER-status, demonstrerede ribociclib højere effekt i ER+ brystkræftcellelinjer end i ER- brystkræftcellelinjer. I de prækliniske modeller, der hidtil er testet, var intakt pRb nødvendig for ribociclib-aktivitet.

Kardiel elektrofysiologi

Serier af tredobbelte EKG-optagelser blev foretaget efter en enkelt dosis og ved *steady state* for at vurdere indvirkningen af ribociclib på QTc-intervallet hos patienter med fremskreden kræft. I en analyse af farmakokinetik og farmakodynamik blev der medtaget i alt 997 patienter, som blev behandlet med ribociclib i doser i intervallet 50 til 1 200 mg. Analysen tydede på, at ribociclib forårsager koncentrationsafhængige stigninger i QTc-intervallet.

Hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft var den estimerede gennemsnitlige QTcF-ændring fra *baseline* for 600 mg Kisqali i kombination med NSAI eller fulvestrant henholdsvis 22,0 ms (90 % CI: 20,56; 23,44) og 23,7 ms (90 % CI: 22,31; 25,08) ved den geometriske middelværdi af C_{max} ved *steady state* sammenlignet med 34,7 ms (90 % CI: 31,64; 37,78) i kombination med tamoxifen (se pkt. 4.4).

Hos patienter med tidlig brystkræft sker der en lignende koncentrationsafhængig stigning i QTc-intervallet. Den estimerede gennemsnitlige QTcF-ændring fra *baseline* estimeres at være lavere hos patienter med tidlig brystkræft, der får behandling med 400 mg Kisqali, sammenlignet med patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft, der får behandling med 600 mg Kisqali.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tidlig brystkræft

Studie CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali blev evalueret i et randomiseret, åbent klinisk multicenter-fase III-studie med behandling af præ-/postmenopausale kvinder samt mænd med HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkræft med anatomisk stadie II eller III uanset lymfeknudeinvolvering og med høj risiko for recidiv, i kombination med en aromatasehæmmer (letrozol eller anastrozol) *versus* aromatasehæmmer alene, som var i:

- anatomisk stadie gruppe IIB-III, eller
- anatomisk stadie gruppe IIA, som var enten:
 - lymfeknudepositiv eller
 - lymfeknudenegativ med:
 - histologisk grad 3, eller
 - histologisk grad 2, med et eller begge følgende kriterier:
 - Ki67 $\geq$ 20 %
 - høj risiko ifølge gentest.

Præmenopausale kvinder samt mænd fik desuden goserelin. Ved anvendelse af TNM-kriterierne inkluderede NATALEE-studiet patienter med enhver lymfeknudeinvolvering, eller uden lymfeknudeinvolvering enten med en tumorstørrelse på >5 cm, eller tumorstørrelse 2-5 cm med enten grad 2 (og høj genomisk risiko eller Ki67 $\geq$ 20 %) eller grad 3.

I alt 5.101 patienter, herunder 20 mandlige patienter, blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten Kisqali 400 mg og aromatasehæmmer (n=2.549) eller aromatasehæmmer alene (n=2.552). Randomisering til behandlingen blev stratificeret efter anatomisk stadie (anatomisk stadie II gruppe [n=2.154 (42,2 %)] *versus* anatomisk stadie III gruppe [n=2.947 (57,8 %)]), tidligere behandling (neoadjuverende/adjuverende kemoterapi: Ja [n=4.432 (86,9 %)] *versus* Nej [n=669 (13,1 %)]), menopausal status (præmenopausale kvinder samt mænd [n=2.253 (44,2 %)] *versus* postmenopausale kvinder [n=2.848 (55,8 %)] og region (Nordamerika/Vesteuropa/Oceanien [n=3.128 (61,3 %)] *versus* resten af verden [n=1.973 (38,7 %)]). Kisqali blev givet oralt ved en dosis på 400 mg én gang daglig i 21 dage i træk efterfulgt af 7 dage uden behandling i kombination med letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg oralt én gang daglig i 28 dage. Goserelin blev givet ved en dosis på 3,6 mg som injicerbart subkutant implantat administreret på dag 1. i hver 28-dages serie. Behandlingen med Kisqali fortsatte indtil fuldførelse af 3 års behandling regnet fra datoen for randomisering (ca. 39 serier).

De patienter, der var inkluderet i dette studie, havde en medianalder på 52 år (interval: 24 til 90). 15,2 % af patienterne var i alderen 65 år og derover, herunder 123 patienter (2,4 %) i alderen 75 år eller derover. De inkluderede patienter var kaukasiere (73,4 %), asiater (13,2 %) og sorte eller afrikansk-amerikanere (1,7 %). Alle patienter havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. I alt 88,2 % af patienterne havde fået neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, og 71,6 % havde fået neoadjuverende eller adjuverende endokrin behandling inden for 12 måneder før deltagelse i studiet.

Studiets primære endepunkt var invasiv sygdomsfri overlevelse (iDFS), defineret som tid fra randomisering til første forekomst af: recidiv af lokalt invasiv brystkræft, recidiv af regionalt invasiv brystkræft, fjernrecidiv, dødsfald (uanset årsag), kontralateral invasiv brystkræft eller en anden form for primær invasiv kræft bortset fra brystkræft (med undtagelse af basal- og pladecellekarcinomer i huden).

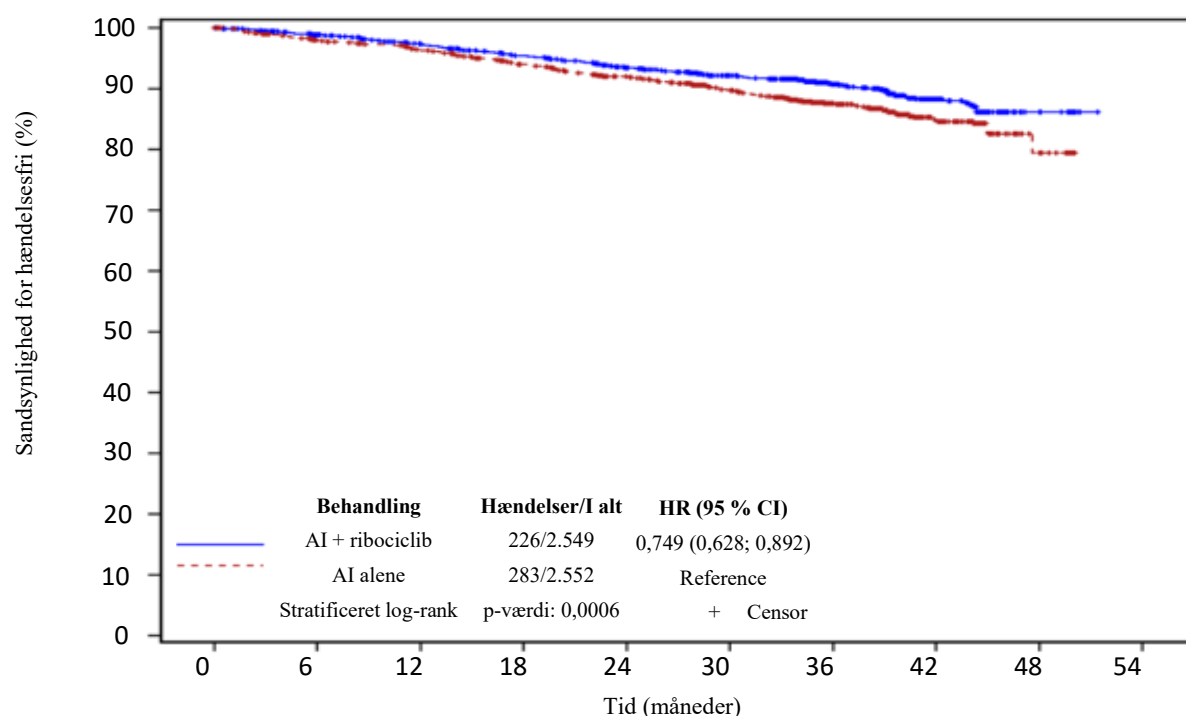
Studiets primære endepunkt blev mødt ved den primære analyse (skæringsdato 11. januar 2023). En statistisk signifikant forbedring i iDFS (hazard ratio (HR): 0,748, 95 % CI: 0,618; 0,906, p-værdi ved ensidet stratificeret log-rank test på 0,0014) blev påvist hos patienter, der fik Kisqali plus aromatasehæmmer i forhold til aromatasehæmmer alene. Konsistente resultater blev observeret på tværs af forskellige subgrupper, herunder anatomisk stadie, menopausal status, region, lymfeknudeinvolvering, alder, race, tidligere adjuverende/neoadjuverende kemoterapi eller hormonbehandling.

Data fra en yderlig analyse (skæringsdato 21. juli 2023) er sammenfattet i tabel 8, og Kaplan-Meier kurven over iDFS er vist i figur 1. Medianvarigheden af behandling på tidspunktet for den endelige iDFS-analyse var ca. 30 måneder, og medianopfølgningstiden for iDFS var 33,3 måneder på tværs af studiets to arme. Data vedrørende samlet overlevelse (OS) er stadig umodne. I alt 172 patienter (3,5 %) døde (83/2.525 i armen med ribociclib *versus* 89/2.442 i armen med aromatasehæmmer alene, HR 0,892, 95 % CI: 0,661; 1,203).

**Tabel 8 NATALEE – Effekresultater (iDFS) baseret på investigators vurdering (FAS)
(skæringsdato 21. juli 2023)**

	Kisqali plus aromatasehæmmer* N=2.549	Aromatasehæmmer N=2.552
Invasiv sygdomsfri overlevelse (iDFS^a)		
Antal patienter med en hændelse (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Hazard ratio (95 % CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-værdi ^b	0,0006	
iDFS ved 36 måneder (%; 95 % CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
CI = konfidensinterval, N = antal patienter.		
^a iDFS defineres som tid fra randomisering til første forekomst af: recidiv af lokalt invasiv brystkræft, recidiv af regionalt invasiv brystkræft, fjernrecidiv, dødsfald (uanset årsag), kontralateral invasiv brystkræft eller en anden form for primær invasiv kræft bortset fra brystkræft (med undtagelse af basal- og pladecellekarcinomer i huden).		
^b nominel p-værdi er indhentet fra den ensidede stratificerede log-rank test.		
* Letrozol eller anastrozol.		

Figur 1 NATALEE – Kaplan-Meier-plot over iDFS baseret på investigators vurdering (skæringsdato 21. juli 2023)



AI + ribociclib	2549	2350	2273	2204	2100	1694	1111	368	21	0
AI alene	2552	2241	2169	2080	1975	1597	1067	354	26	0

AI = aromatasehæmmer (letrozol eller anastrozol)
p-værdi fra stratificeret log-rank test er ensidet.

Der var 204 (8,0 %) hændelser med *distant disease-free survival* (DDFS) i armen med Kisqali plus aromatasehæmmer sammenlignet med 256 (10 %) hændelser i armen med aromatasehæmmer alene (HR: 0,749, 95 % CI: 0,623; 0,900).

Fremskreden brystkræft

Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk multicenter-fase III-studie med behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv, HER2-negativ fremskreden brystkræft, der ikke tidligere havde fået behandling mod fremskreden sygdom, i kombination med letrozol *versus* letrozol alene.

I alt blev 668 patienter randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 600 mg Kisqali og letrozol (n=334) eller placebo og letrozol (n=334), stratificeret efter tilstedeværelsen af lever- og/eller lungemetastaser (Ja [n=292 (44 %)] *versus* Nej [n=376 (56 %)]). Demografi og sygdomskaraktetika ved *baseline* var ligeligt fordelt og sammenlignelige mellem forsøgsarme. Kisqali blev givet oralt ved en dosis på 600 mg daglig i 21 dage i træk efterfulgt af 7 dage uden behandling i kombination med 2,5 mg letrozol én gang daglig i 28 dage. Det var ikke muligt for patienterne at krydse over fra placebo til Kisqali under studiet eller efter sygdomsprogression.

Patienterne, der var inkluderet i dette studie, havde en medianalder på 62 år (interval: 23 til 91). 44,2 % af patienterne var 65 år og ældre, herunder 69 patienter ældre end 75 år. De inkluderede patienter var kaukasiere (82,2 %), asiater (7,6 %) og sorte (2,5 %). Alle patienter havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. I Kisqali-armen havde 46,6 % af patienterne fået neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, og 51,3 % havde fået neoadjuverende eller adjuverende antihormonbehandling forud for indtrædelsen i studiet. 34,1 % af patienterne var *de novo*. 22,0 % af patienterne havde knoglesygdom alene, og 58,8 % af patienterne havde visceral sygdom. Patienter, der havde fået (neo)adjuverende behandling med anastrozol eller letrozol, skulle have afsluttet denne behandling mindst 12 måneder før studierandomisering.

Primær analyse

Studiets primære endepunkt blev mødt ved den planlagte interimanalyse, der blev foretaget efter observation af 80 % af de tilsigtede hændelser med progressionsfri overlevelse (PFS) ved brug af *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1), baseret på investigators vurdering af den fulde population (alle randomiserede patienter) og bekræftet ved en blindet, uafhængig central radiologisk vurdering.

Effektresultaterne viste en statistisk signifikant forbedring i PFS hos patienter, der fik Kisqali plus letrozol, sammenlignet med patienter, der fik placebo plus letrozol, i det fulde analysesæt (hazard ratio på 0,556, 95 % CI: 0,429; 0,720, p-værdi ved ensidet stratificeret log-rank test på 0,00000329) med klinisk relevant behandlingseffekt.

De samlede data vedrørende helbredsstatus/livskvalitet (QoL) viste ingen relevant forskel mellem Kisqali plus letrozol-armen og placebo plus letrozol-armen.

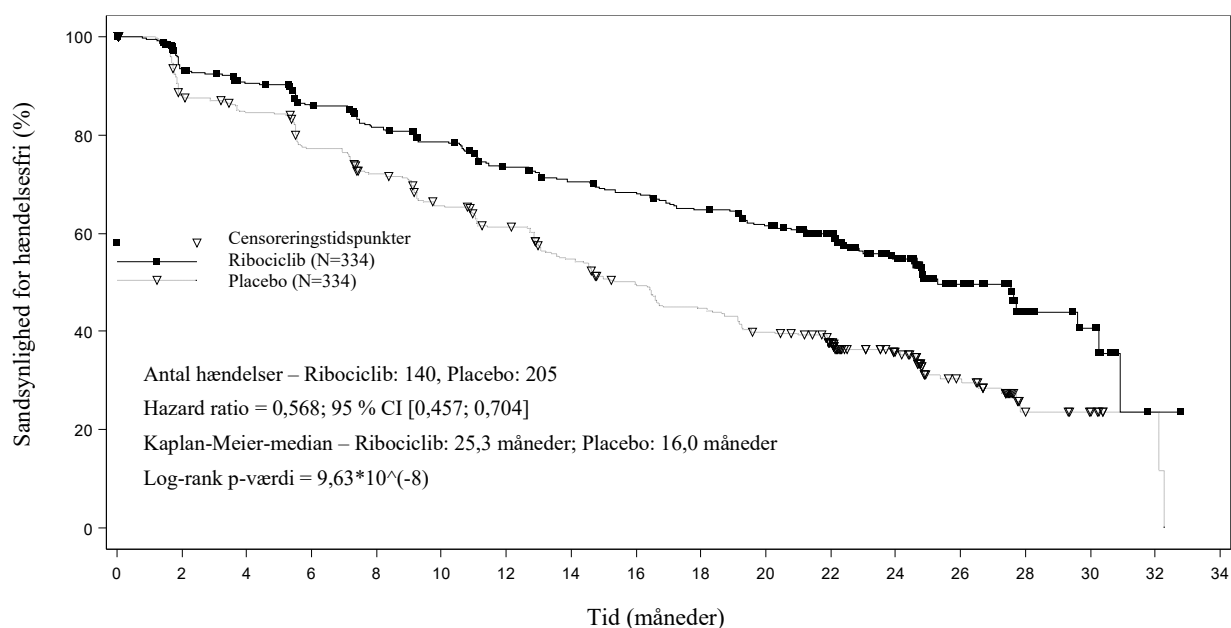
Mere opdaterede effektdata (skæringsdato den 2. januar 2017) fremgår af tabel 9 og 10.

Median-PFS var 25,3 måneder (95 % CI: 23,0; 30,3) for patienter, der fik behandling med ribociclib plus letrozol og 16,0 måneder (95 % CI: 13,4; 18,2) for patienter, der fik placebo plus letrozol. 54,7 % af patienter, der fik ribociclib plus letrozol, blev estimeret at være progressionsfrie ved 24 måneder sammenlignet med 35,9 % i placebo plus letrozol-armen.

Tabel 9 MONALEESA-2 Effektresultater (PFS) baseret på investigators radiologiske vurdering (skæringsdato 2. januar 2017)

	Opdateret analyse	
	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Progressionsfri overlevelse		
Median-PFS [måneder] (95 % CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Hazard ratio (95 % CI)	0,568 (0,457; -0,704)	
p-værdi ^a	9,63 × 10 ⁻⁸	
CI = konfidensinterval, N = antal patienter		
^a p-værdien stammer fra den ensidede stratificerede log-rank test.		

Figur 2 MONALEESA-2 – Kaplan-Meier-plot af PFS baseret på investigators vurdering (skæringsdato 2. januar 2017)



Antal patienter fortsat i risiko																		
Tid	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociclib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

En række forud specificerede PFS-analyser af subgrupper blev foretaget på baggrund af prognostiske faktorer og *baseline*-karakteristika med henblik på at undersøge den interne overensstemmelse af behandlingseffekt. Der blev observeret en reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller dødsfald til fordel for Kisqali plus letrozol-armen i alle individuelle patientsubgrupper opdelt efter alder, race, tidligere adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi eller hormonbehandlinger, lever- og/eller lungeinvolvering og knoglemetastaser alene. Dette var tydeligt for patienter med lever- og/eller lungemetastaser (HR på 0,561 [95 % CI: 0,424, 0,743], median-progressionsfri overlevelse [mPFS] på henholdsvis 24,8 måneder for Kisqali plus letrozol *versus* 13,4 måneder for letrozol alene) eller uden lever- og/eller lungemetastaser (HR på 0,597 [95 % CI: 0,426, 0,837], mPFS 27,6 måneder *versus* 18,2 måneder).

Opdaterede resultater for samlede responsrater og rater for klinisk fordel er vist i tabel 10.

Tabel 10 MONALEESA-2 – Effekresultater (ORR, CBR) baseret på investigators vurdering (skæringsdato 2. januar 2017)

Analyse	Kisqali plus letrozol (%, 95 % CI)	Placebo plus letrozol (%, 95 % CI)	p-værdi ^c
Fuldt analysesæt	N=334	N=334	
Samlet responsrate^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Rate for klinisk fordel^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Patienter med målbar sygdom	n=257	n=245	
Samlet responsrate^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Rate for klinisk fordel^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR: Samlet responsrate = andel af patienter med komplet respons + partielt respons. ^b CBR: Rate for klinisk fordel = andel af patienter med komplet respons + partielt respons (+ stabil sygdom eller ufuldstændigt respons/non-progressiv sygdom ≥ 24 uger). ^c p-værdierne stammer fra den ensidede Cochran-Mantel-Hänszel chi i anden-test.			

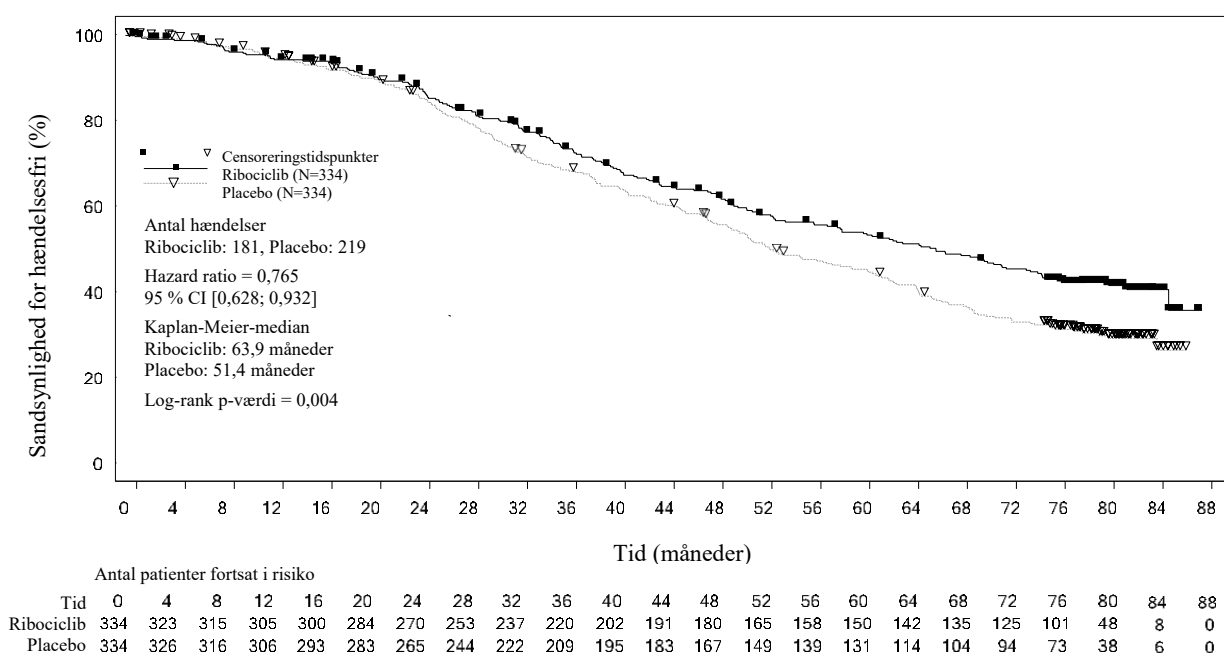
Endelig OS analyse

Resultaterne fra denne endelige OS analyse af den samlede studiepopulation er vist i tabel 11 og figur 3.

Tabel 11 MONALEESA-2 – Effekresultater (OS) (skæringsdato 10. juni 2021)

Samlet overlevelse, samlet studie-population	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Antal hændelser – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Median OS [måneder] (95% CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Hazard ratio ^a (95% CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-værdi ^b	0,004	
OS hændelsesfri rate, (%) (95% CI)		
24 måneder	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 måneder	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 måneder	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
CI = konfidensinterval ^a Hazard ratio er opnået fra stratificeret Cox PH-model ^b p-værdien stammer fra den ensidede log-rank test (p<0,0219 for at hævde overlegen virkning). Stratificeret ud fra lunge- og/eller levermetastasesstatus per IRT.		

Figur 3 MONALEESA-2 - Kaplan-Meier plot af OS i den samlede population (skæringsdato 10. juni 2021)



Log-rank test og Cox model er stratificeret efter lunge- og/eller levermetastaser per IRT.
Ensided P-værdi er opnået fra stratificeret log-rank test.

Studie CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk multicenter-fase III-studie med behandling af præ- og perimenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv, HER2-negativ fremskreden brystkræft i kombination med en NSAI eller tamoxifen plus goserelin *versus* placebo i kombination med en NSAI eller tamoxifen plus goserelin. Patienterne i MONALEESA-7 havde ikke tidligere fået endokrin behandling mod fremskreden brystkræft.

I alt blev 672 patienter randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 600 mg Kisqali plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=335) eller placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=337), stratificeret efter tilstedeværelsen af lever- og/eller lungemetastaser (Ja [n=344 (51,2 %)] *versus* Nej [n=328 (48,8 %)]), tidligere kemoterapi mod fremskreden sygdom (Ja [n=120 (17,9 %)] *versus* Nej [n=552 (82,1 %)] og endokrin kombinationspartner (NSAI og goserelin [n=493 (73,4 %)] *versus* tamoxifen og goserelin [n=179 (26,6 %)]). Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var ligeligt fordelt og sammenlignelige mellem forsøgsarme. Kisqali blev givet oralt ved en dosis på 600 mg dagligt i 21 dage i træk efterfulgt af 7 dage uden behandling i kombination med NSAI (2,5 mg letrozol eller 1 mg anastrozol) eller tamoxifen (20 mg) oralt én gang daglig i 28 dage og goserelin (3,6 mg) subkutan hver 28. dag indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det var ikke muligt for patienterne at krydse over fra placebo til Kisqali under studiet eller efter sygdomsprogression. Det var heller ikke tilladt at skifte de endokrine kombinationspartnere.

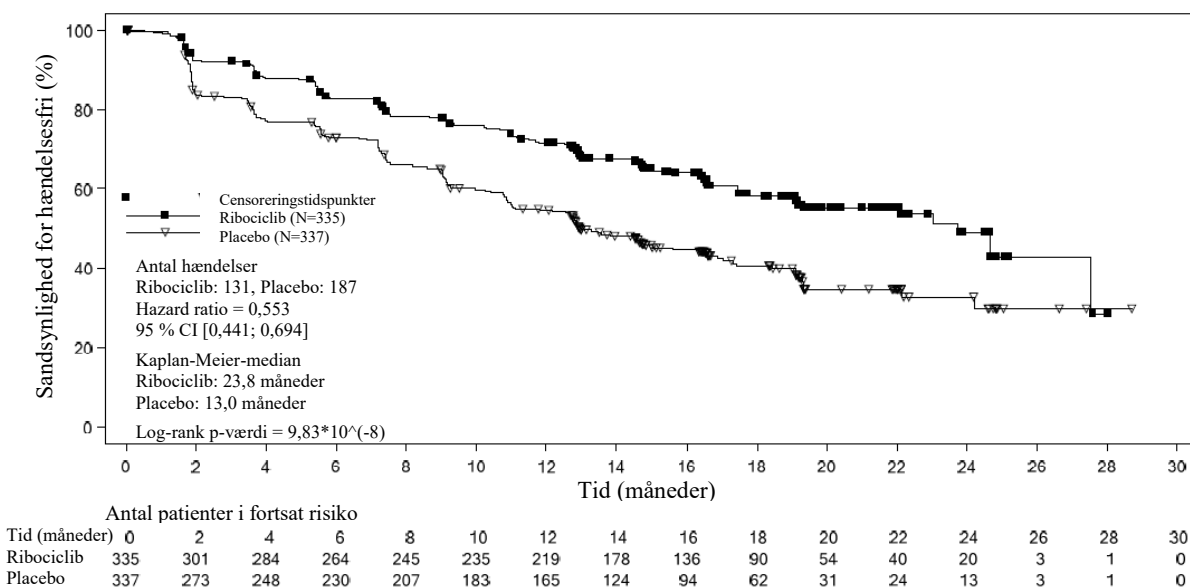
Patienterne, der var inkluderet i dette studie, havde en medianalder på 44 år (interval: 25 til 58), og 27,7 % af patienterne var yngre end 40 år. Størstedelen af de inkluderede patienter var kaukasiere (57,7 %), asiater (29,5 %) eller sorte (2,8 %), og næsten alle patienter (99,0 %) havde en ECOG performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1. Forud for indtrædelsen i studiet havde 14 % af disse 672 patienter tidligere fået kemoterapi mod metastatisk sygdom, 32,6 % af patienterne havde fået adjuverende kemoterapi, og 18,0 % havde fået neoadjuverende kemoterapi. 39,6 % havde fået adjuverende endokrin behandling og 0,7 % neoadjuverende endokrin behandling. I studie E2301 havde 40,2 % af patienterne *de novo* metastatisk sygdom, 23,7 % havde knoglesygdom alene, og 56,7 % havde visceral sygdom.

Studiets primære endepunkt blev mødt ved den primær analyse, der blev foretaget efter 318 hændelser for progressionsfri overlevelse (PFS) i det fulde analysesæt (alle randomiserede patienter) baseret på investigators vurdering ved brug af RECIST v1.1-kriterierne. De primære effektresultater blev understøttet af PFS-resultater baseret på blindet, uafhængig central radiologisk vurdering. Medianopfølgningstiden på tidspunktet for den primære PFS-analyse var 19,2 måneder.

I den samlede studiepopulation viste effektresultaterne en statistisk signifikant forbedring i PFS hos patienter, der fik Kisqali plus NSAI/tamoxifen plus goserelin, sammenlignet med patienter, der fik placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (hazard ratio på 0,553, 95 % CI: 0,441; 0,694, p-værdi ved ensidet stratificeret log-rank test på $9,83 \times 10^{-8}$), med klinisk relevant behandlingseffekt. Median-PFS var 23,8 måneder (95 % CI: 19,2; NE) for patienter, der fik behandling med Kisqali plus NSAI/tamoxifen plus goserelin, og 13,0 måneder (95 % CI: 11,0; 16,4) for patienter, der fik placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin.

Fordelingen af PFS er opsummeret i Kaplan-Meier-kurven for PFS i figur 4.

Figur 4 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plot af PFS i den samlede population baseret på investigators vurdering



Resultaterne for PFS, der var baseret på den blinde, uafhængige centrale radiologiske vurdering af en tilfældigt valgt undergruppe på ca. 40 % af de randomiserede patienter, understøttede de primære effektresultater, der var baseret på investigators vurdering (hazard ratio på 0,427; 95 % CI: 0,288; 0,633).

Data vedrørende den samlede overlevelse var ikke modne på tidspunktet for den primære PFS-analyse med 89 (13 %) dødsfald (HR 0,916 [95 % CI: 0,601; 1,396]).

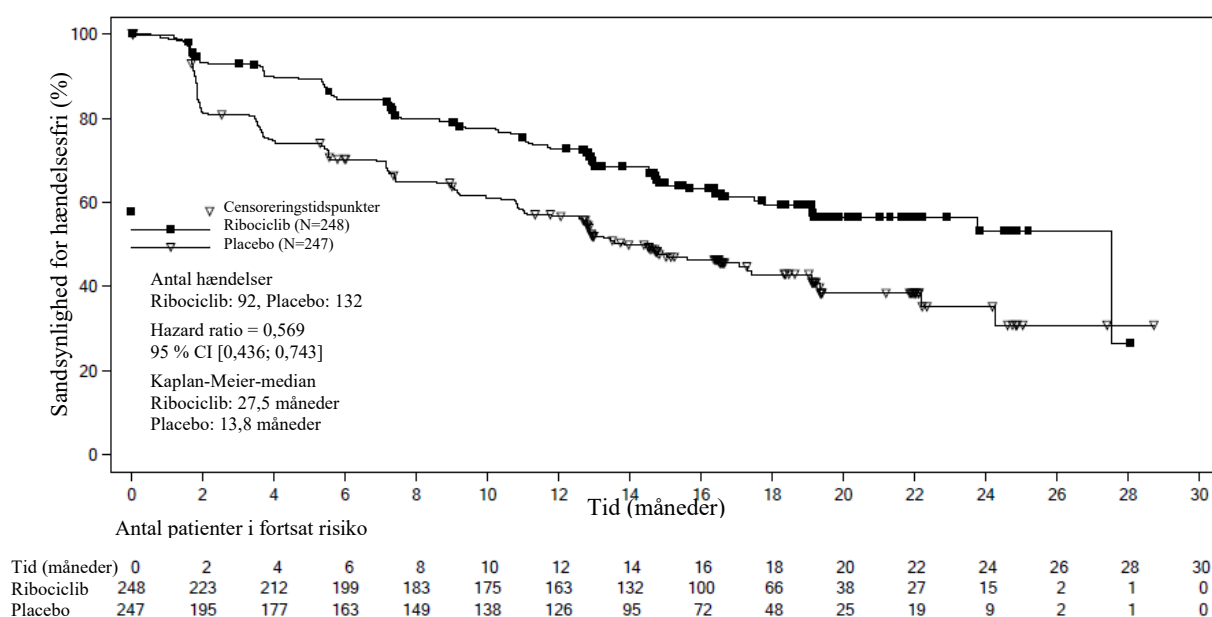
Den samlede responsrate (ORR) i henhold til investigators vurdering, baseret på RECIST v1.1, var højere i Kisqali-armen (40,9 %; 95 % CI: 35,6; 46,2) sammenlignet med placebo-armen (29,7 %; 95 % CI: 24,8; 34,6; $p = 0,00098$). Den observerede rate for klinisk fordel (CBR) var højere i Kisqali-armen (79,1 %; 95 % CI: 74,8; 83,5) sammenlignet med placebo-armen (69,7 %; 95 % CI: 64,8; 74,6; $p = 0,002$).

I den forudspecificerede subgruppeanalyse af 495 patienter, der havde fået Kisqali eller placebo i kombination med NSAI plus goserelin, var median-PFS 27,5 måneder (95 % CI: 19,1; NE) i Kisqali plus NSAI-subgruppen og 13,8 måneder (95 % CI: 12,6; 17,4) i placebo plus NSAI-subgruppen [HR: 0,569; 95 % CI: 0,436; 0,743]. Effektresultaterne er opsummeret i tabel 12, og Kaplan-Meier-kurverne for PFS er vist i figur 5.

Tabel 12 MONALEESA-7 – Effektræsultater (PFS) hos patienter, der fik NSAI

	Kisqali plus NSAI plus goserelin N=248	Placebo plus NSAI plus goserelin N=247
Progressionsfri overlevelse ^a		
Median-PFS [måneder] (95 % CI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Hazard ratio (95 % CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI = konfidensinterval, N = antal patienter, NE = kan ikke estimeres.		
^a PFS baseret på investigators radiologiske vurdering.		

Figur 5 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plot af PFS baseret på investigators vurdering hos patienter, der fik NSAI



Effektræsultaterne for samlet responsrate (ORR) og rate for klinisk fordel (CBR) i henhold til investigators vurdering baseret på RECIST v1.1 er vist i tabel 13.

Tabel 13 MONALEESA-7 – Effektræsultater (ORR, CBR) baseret på investigators vurdering hos patienter, der fik NSAI

Analyse	Kisqali plus NSAI plus goserelin (%, 95 % CI)	Placebo plus NSAI plus goserelin (%, 95 % CI)
Fuldt analysesæt	N=248	N=247
Samlet responsrate (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Rate for klinisk fordel (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Patienter med målbar sygdom	n=192	n=199
Samlet responsrate^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Rate for klinisk fordel^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: andel af patienter med komplet respons + partielt respons.		
^b CBR: andel af patienter med komplet respons + partielt respons (+ stabil sygdom eller ufuldstændigt respons/non-progressiv sygdom ≥24 uger).		

Resultaterne i Kisqali plus NSAI-subgruppen var konsistente på tværs af subgrupperne alder, race, tidligere adjuverende/neoadjuverende kemoterapi eller hormonbehandlinger, lever- og/eller lungeinvolvering og sygdom med knoglemetastaser alene.

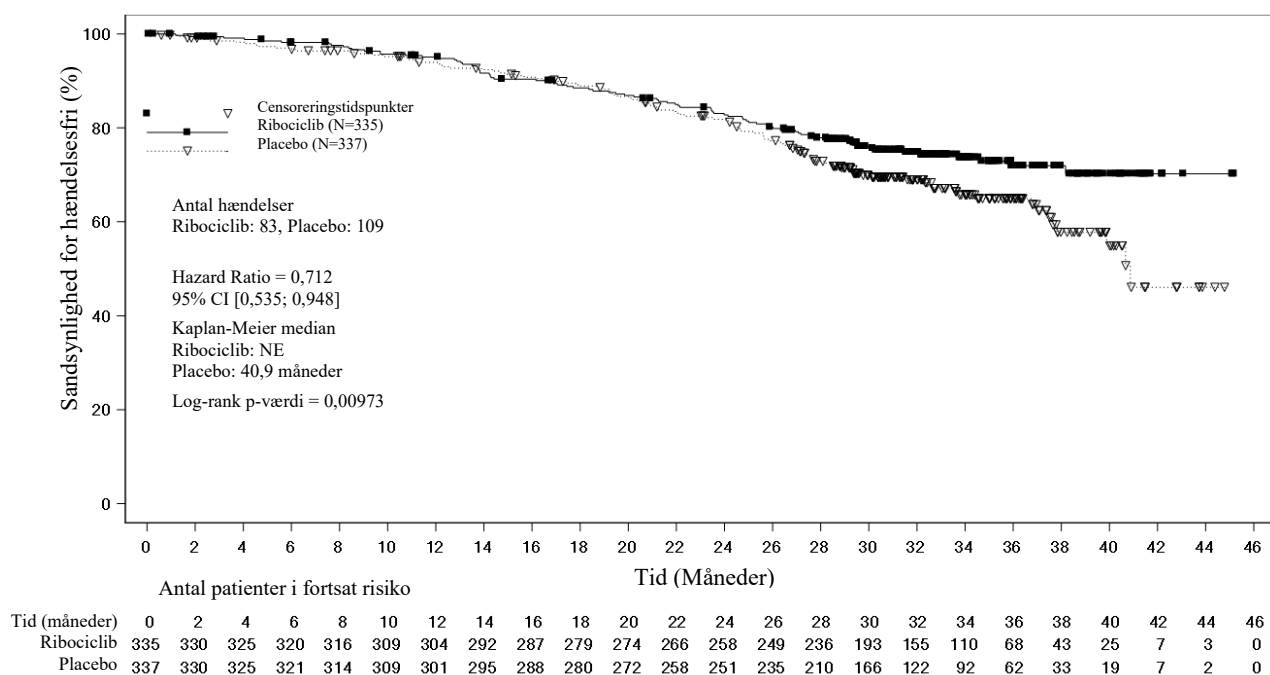
Opdaterede data for samlet overlevelse (30. november 2018 som skæringsdato) er vist i tabel 14 og Figur 6 og 7.

I OS analysen opnåede studiet sit vigtigste sekundære endepunkt, som demonstrerede en statistisk signifikant forbedring i OS.

Tabel 14 MONALEESA-7 – Effektræsultater (OS) (skæringsdato 30. november 2018)

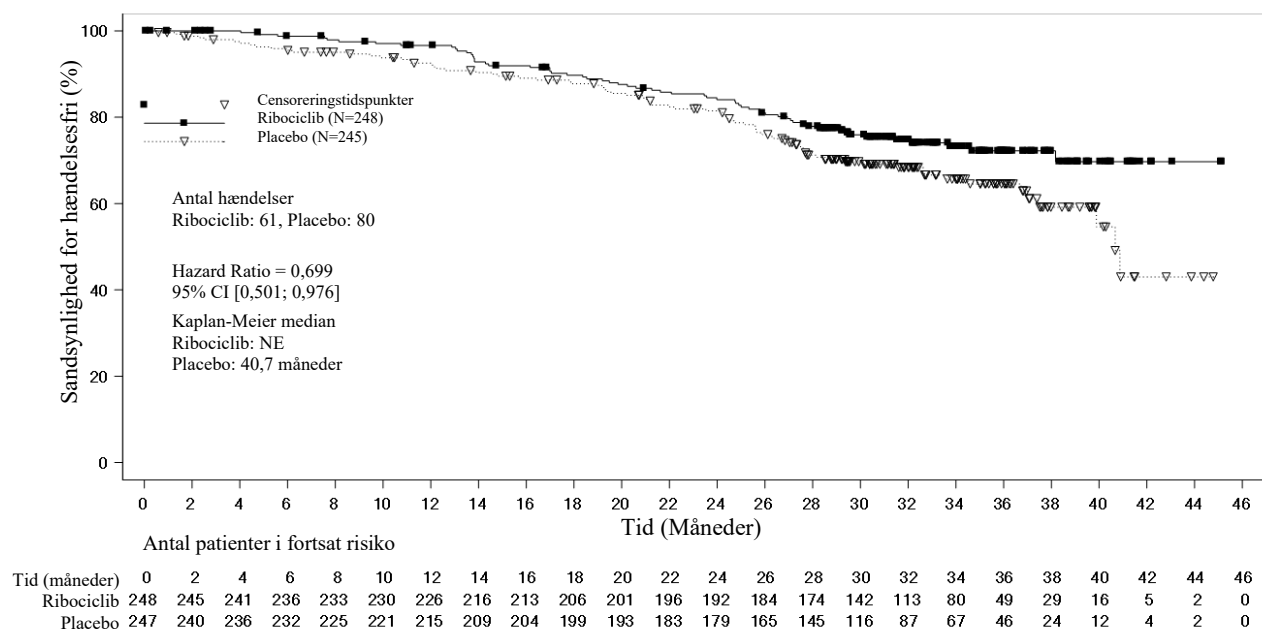
	Opdateret analyse	
Samlet overlevelse, samlet studie-population	Kisqali 600 mg N=335	Placebo N=337
Antal hændelser – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Median OS [måneder] (95% CI)	NE (NE, NE)	40.9 (37,8; NE)
Hazard ratio (95% CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-værdi ^a	0.00973	
Samlet overlevelse, NSAI subgruppe	Kisqali 600 mg n=248	Placebo n=247
Antal hændelser – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Median OS [måneder] (95% CI)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4; NE)
Hazard ratio (95% CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI = konfidensinterval, NE = ikke estimerbar, N = antal patienter;		
^a p-værdien stammer fra den ensidede log-rank test stratificeret ud fra lunge- og/eller levermetastaser, før kemoterapi ved fremskreden sygdom og endokrin partner per IRT (interaktiv respons-teknologi).		

Figur 6 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plot af endelig OS analyse (skæringsdato 30. november 2018)



Log-rank test og Cox model er stratificeret efter lunge- og/eller levermetastaser, før kemoterapi for fremskreden sygdom og endokrin kombinationspartner per IRT.

Figur 7 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plot af endelig OS analyse for patienter der fik NSAI (skæringsdato 30. november 2018)



Hazard ratio er baseret på en ustratificeret Cox model.

Herudover var sandsynligheden for progression ved næste-linje behandling eller død (PFS2) hos patienter, som modtog ribociclib i studiet, lavere sammenlignet med patienter i placebo-armen, med en HR på 0,692 (95% CI: 0,548; 0,875) i den samlede studie-population. Median PFS2 var 32,3 måneder (95% CI: 27,6; 38,3) i placebo-armen og blev ikke opnået (95% CI: 39,4; NE) for ribociclib-armen. Lignende resultater blev observeret for NSAI sub-gruppen med en HR på 0,660 (95% CI: 0,503;

0,868) og en median PFS2 på 32,3 måneder (95% CI: 26,9; 38,3) i placebo-armen og blev ikke opnået (95% CI: 39,4; NE) i ribociclib-armen.

Studie CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali blev evalueret i et 2:1 randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk multicenter-fase III-studie med 726 postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv, HER2-negativ fremskreden brystkræft, der ikke tidligere havde fået eller kun havde fået én tidligere linje med endokrin behandling, i kombination med fulvestrant *versus* fulvestrant alene.

Patienterne, der var inkluderet i dette studie, havde en medianalder på 63 år (interval: 31 til 89). 46,7 % af patienterne var 65 år og ældre, herunder 13,8 % patienter på 75 år og ældre. De inkluderede patienter var kaukasiere (85,3 %), asiater (8,7 %) eller sorte (0,7 %), og næsten alle patienter (99,7 %) havde en ECOG performancestatus på 0 eller 1. Førstelinje- og andenlinje-patienter blev inkluderet i dette studie (hvoraf 19,1 % havde *de novo* metastatisk sygdom). Forud for inkludering i studiet havde 42,7 % af patienterne fået adjuverende kemoterapi, og 13,1 % havde fået neoadjuverende kemoterapi, mens 58,5 % havde fået adjuverende endokrin behandling og 1,4 % neoadjuverende endokrin behandling. 21 % havde tidligere fået endokrin behandling mod fremskreden brystkræft. I studie F2301 havde 21,2 % knoglesygdom alene, og 60,5 % havde visceral sygdom.

Primær analyse

Studiets primære endepunkt blev mødt ved den primære analyse, der blev foretaget efter 361 hændelser for progressionsfri overlevelse (PFS) i det fulde analysesæt (alle randomiserede patienter, skæringsdato 3. november 2017) baseret på investigators vurdering og ved brug af RECIST v1.1-kriterierne. Medianopfølgningstiden på tidspunktet for den primære PFS-analyse var 20,4 måneder.

De primære effektresultater viste en statistisk signifikant forbedring i PFS hos patienter, der fik Kisqali plus fulvestrant, sammenlignet med patienter, der fik placebo plus fulvestrant, i det fulde analysesæt (hazard ratio på 0,593; 95 % CI: 0,480; 0,732; p-værdi ved ensidet stratificeret log-rank test på $4,1 \times 10^{-7}$), med en estimeret reduktion i relativ risiko for progression eller dødsfald på 41 % til fordel for Kisqali plus fulvestrant-armen.

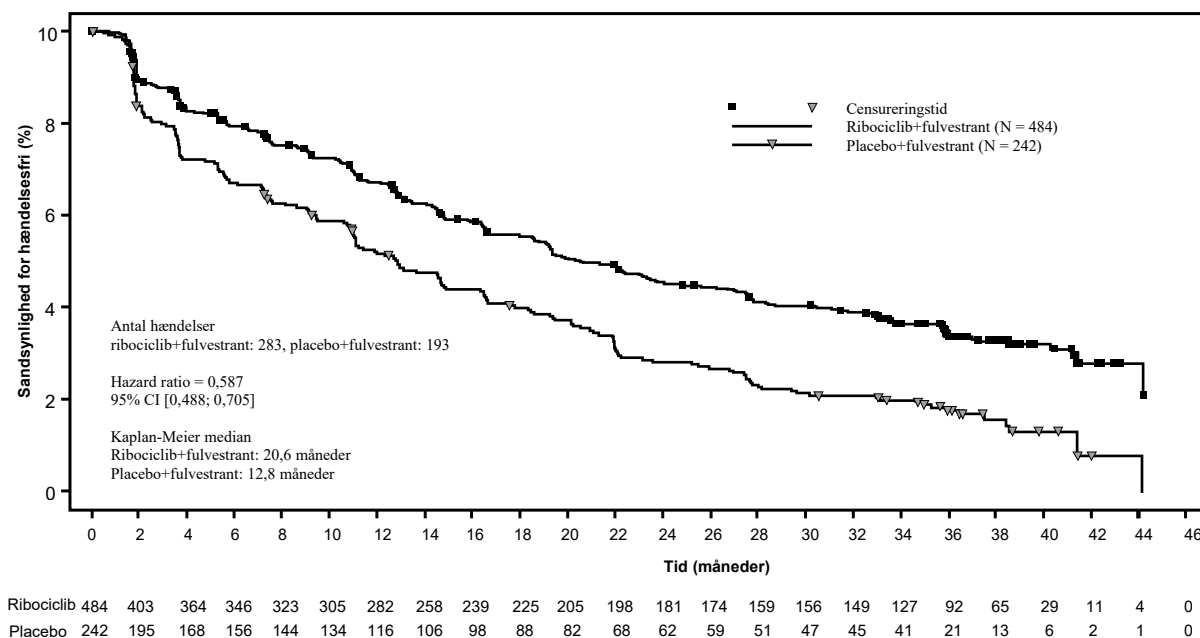
De primære effektresultater blev understøttet af en tilfældig central audit af 40 % billedundersæt med en blindet uafhængig central radiologisk vurdering (hazard ratio på 0,492; 95 % CI: 0,345; 0,703).

En deskriptiv opdatering af PFS blev udført på tidspunktet for den anden OS-interimsanalyse og de opdaterede PFS resultater for den samlede population og undergrupperne baseret på tidligere endokrin behandling er opsummeret i tabel 15, og Kaplan-Meier kurven er vist i figur 8.

Tabel 15 MONALEESA-3 (F2301) - Opdaterede PFS resultater baseret på investigators vurdering (skæringsdato 3. juni 2019)

	Kisqali plus fulvestrant N=484	Placebo plus fulvestrant N=242
Progressionsfri overlevelse overordnede studiepopulation		
Antal hændelser - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Median-PFS [måneder] (95 % CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Hazard ratio (95 % CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Førstelinjebehandling undergruppe ^a	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=128
Antal af hændelser: n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Median PFS [måneder] (95 % CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Hazard ratio (95 % CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Andenlinjebehandling eller tidlig recidiv undergruppe ^b	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=109
Antal hændelser: n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Median PFS [måneder] (95 % CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Hazard ratio (95 % CI)	0,571 (0,443; 0,737)	
CI = konfidensinterval		
^a patienter med <i>de novo</i> fremskreden brystkræft uden forudgående endokrin behandling, og patienter, der fik recidiv efter afslutning af 12 måneders (neo)adjuverende endokrin behandling.		
^b patienter, der fik recidiv under adjuverende behandling eller inden for 12 måneder efter afslutning af (neo)adjuverende endokrin behandling, og patienter, der oplevede progression efter én linje af endokrin behandling for fremskreden sygdom.		

Figur 8 MONALEESA-3 (F2301):– Kaplan-Meier-plot af PFS baseret på investigators vurdering (FAS) (skæringsdato 3. juni 2019)



Effektresultaterne for samlet responsrate (ORR) og rate for klinisk fordel (CBR) i henhold til investigators vurdering baseret på RECIST v1.1 er vist i tabel 16.

Tabel 16 MONALEESA-3 – Effekresultater (ORR, CBR) baseret på investigators vurdering (skæringsdato 3. november 2017)

Analyse	Kisqali plus fulvestrant (%, 95 % CI)	Placebo plus fulvestrant (%, 95 % CI)
Fuldt analysesæt	N=484	N=242
Samlet responsrate (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Rate for klinisk fordel (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Patienter med målbar sygdom	n=379	n=181
Samlet responsrate^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Rate for klinisk fordel^b	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
^a ORR: andel af patienter med komplet respons + partielt respons.		
^b CBR: andel af patienter med komplet respons + partielt respons (+ stabil sygdom eller ufuldstændigt respons/non-progressiv sygdom ≥ 24 uger).		

Hazard ratio'er, som var baseret på forudspecificeret subgruppeanalyse af patienter, der fik behandling med Kisqali plus fulvestrant, viste en konsistent fordel på tværs af forskellige subgrupper, herunder alder, tidligere behandling (tidlig eller fremskreden), tidligere adjuverende/neoadjuverende kemoterapi eller hormonbehandlinger, lever- og/eller lungeinvolvering og knoglemetastaser alene.

OS analyse

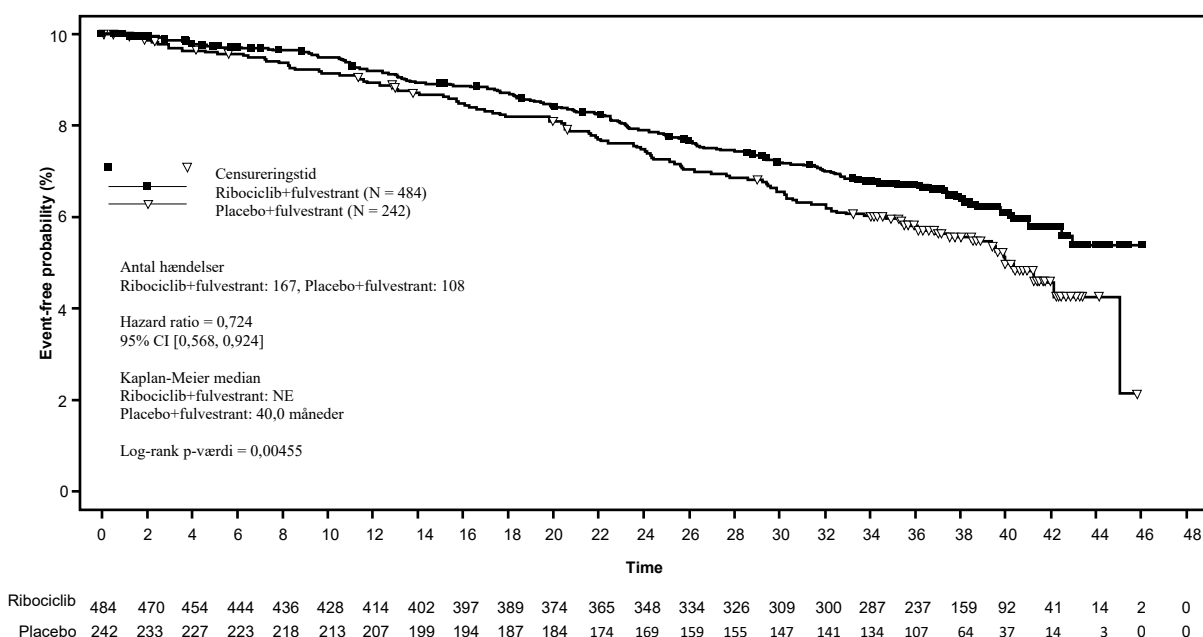
I den anden OS analyse opfyldte studiet dets sekundære endepunkt, hvilket viste en statistisk signifikant forbedring af OS.

Resultaterne fra den endelige OS analyse af den samlede studiepopulation og undergruppeanalysen er vist i tabel 17 og figur 9.

Tabel 17 MONALEESA-3 (F2301) - Effekresultater (OS) (Skæringsdato 3. juni 2019)

	Kisqali plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Samlet studiepopulation	N=484	N=242
Antal hændelser: n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Median OS [måneder] (95% CI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95% CI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
P-værdi ^b	0,00455	
Førstelinjebehandling undergruppe	n=237	n=128
Antal hændelser: n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95% CI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Andenlinjebehandling eller tidlig recidiv undergruppe	n=237	n=109
Antal hændelser: n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95% CI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	
NE = ikke estimerbar		
^a Hazard ratio er opnået fra Cox PH-modellen stratificeret ved lunge og/eller levermetastase, tidligere endokrin behandling.		
^b Ensidet P-værdi opnået fra log-rank test stratificeret efter lunge- og/eller levermetastase, tidligere endokrin behandling pr. IRT. P-værdien er ensidet og sammenlignes med en tærskel på 0,01129 som bestemt ved <i>Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) alpha-spending function</i> for et samlet signifikansniveau på 0,025.		
^c Hazard ratio er opnået fra den ikke-stratificerede Cox PH model.		

Figur 9 MONALEESA-3 (F2301) - Kaplan-Meier plot af OS (fuldt analyse sæt [FAS]) (skæringsdato 3. juni 2019)



Log-rank test og Cox modellen er stratificeret efter lunge- og/eller levermetastase, forudgående kemoterapi for fremskreden sygdom og endokrin kombinationspartner pr. IRT.

Tid til progression ved næste linjebehandling eller død (PFS2) hos patienter i Kisqali-armen var længere sammenlignet med patienter i placebo-armen (HR: 0,670 [95 % CI: 0,542; 0,830] i den samlede studiepopulation. Median PFS2 var 39,8 måneder (95 % CI: 32,5; NE) for Kisqali-armen og 29,4 måneder (95 % CI: 24,1; 33,1) i placebo-armen.

Ældre patienter

Ud af alle patienter, der fik Kisqali i studierne MONALEESA-2 og MONALEESA-3, var repræsentative andele af patienterne ≥ 65 år og ≥ 75 år (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i Kisqalis sikkerhed eller effektivitet mellem disse patienter og yngre patienter (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

I de tre pivotale studier (MONALEESA-2, MONALEESA-3 og MONALEESA-7) blev 510 (53,8 %) patienter med normal nyrefunktion, 341 (36 %) patienter med let nedsat nyrefunktion og 97 (10,2 %) patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med ribociclib. Der blev ikke inkluderet patienter med svært nedsat nyrefunktion. PFS-resultaterne var konsistente hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion, som fik ribociclib i startdosen 600 mg, sammenlignet med patienterne med normal nyrefunktion. Sikkerhedsprofilen var generelt konsistent på tværs af nyre-kohorterne (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Kisqali i alle undergrupper af den pædiatriske population ved brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ribociclib's farmakokinetik blev undersøgt hos patienter med fremskreden kræft efter daglige orale doser på 50 mg til 1 200 mg. Raske forsøgspersoner fik orale enkeltdoser i intervallet 400 mg til 600 mg eller gentagne daglige doser (8 dage) på 400 mg.

Absorption

Den geometriske middelværdi for den absolutte biotilgængelighed af ribociclib efter en enkelt oral dosis på 600 mg var 65,8 % hos raske forsøgspersoner.

Tiden til at nå $C_{\max}$ ($T_{\max}$) efter oral administration af ribociclib var mellem 1 og 4 timer. Ribociclib udviste let overproportionale stigninger i eksponering ($C_{\max}$ og AUC) på tværs af det afprøvede dosisinterval (50 til 1 200 mg). Efter gentagne orale doseringer én gang daglig blev *steady state* generelt nået efter 8 dage, og ribociclib blev akkumuleret med et akkumuleringsforhold med en geometrisk middelværdi på 2,51 (interval: 0,97 til 6,40).

Effekt af fødevarer

Sammenlignet med fastende tilstand havde oral administration af en enkelt 600 mg dosis ribociclib filmovertrukne tabletter sammen med et fedtholdigt og kalorierigt måltid ingen indvirkning på hastigheden og graden af absorption af ribociclib.

Fordeling

Ribociclib's binding til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 70 % og var uafhængig af koncentrationen (10 til 10 000 ng/ml). Ribociclib blev jævnt fordelt mellem røde blodlegemer og plasma med et gennemsnitligt forhold mellem blod og plasma *in vivo* på 1,04. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* (V_{ss}/F) var 1.090 l baseret på populationsfarmakokinetisk analyse.

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier indikerede, at ribociclib primært elimineres via hepatisk metabolisme og primært via CYP3A4 hos mennesker. Efter oral administration af en enkelt 600 mg-dosis af [^{14}C]-mærket ribociclib til mennesker involverede de primære metaboliseringsveje for ribociclib oxidation (dealkylering, C- og/eller N-oxygenering, oxidering (-2H)) og kombinationer heraf. Fase II-konjugater af fase I- ribociclib-metabolitter involverede N-acetylering, sulfatering, cysteinkonjugering, glykosylering og glukuronidering. Ribociclib var den primære lægemiddel-afledte entitet, der cirkulerede i plasma. De primære cirkulerende metabolitter omfattede metabolit M13 (CCI284, N-hydroxylering), M4 (LEQ803, N-demetylering) og M1 (sekundært glukuronid). Den kliniske aktivitet (farmakologisk og sikkerhed) af ribociclib kunne primært tilskrives moderstoffet, med et ubetydeligt bidrag fra cirkulerende metabolitter.

Ribociclib blev metaboliseret i høj grad. Umdannet lægemiddel udgør henholdsvis 17,3 % og 12,1 % af dosis i fæces og urin. Metabolit LEQ803 var en signifikant metabolit i ekskretor og tegnede sig for ca. 13,9 % og 3,74 % af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin. En række andre metabolitter blev påvist i både fæces og urin i mindre mængder ($\leq 2,78$ % af den administrerede dosis).

Elimination

Den geometriske middelværdi af den effektive plasmahalveringstid (baseret på akkumuleringsforholdet) var 32,0 timer (63 % CV), og den geometriske middelværdi af den tilsyneladende orale clearance (CL/F) var 25,5 l/t (66 % CV) ved *steady state* ved 600 mg hos patienter med fremskreden kræft. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse forventes eksponeringen for ribociclib hos patienter med tidlig brystkræft at være lidt lavere end hos patienter med fremskreden brystkræft, der behandles med den samme dosis. Den geometriske middelværdi af den tilsyneladende terminale plasmahalveringstid ($T_{1/2}$) af ribociclib var i intervallet fra 29,7 til

54,7 timer, og den geometriske middelværdi CL/F af ribociclib var i intervallet fra 39,9 til 77,5 l/t ved 600 mg på tværs af studier hos raske forsøgspersoner.

Ribociclib og dets metabolitter elimineres overvejende via fæces, med et lille bidrag ad den renale vej. Efter en enkelt oral dosis af C^{14} -mærket ribociclib hos 6 raske mandlige forsøgspersoner blev 91,7 % af den totalt administrerede radioaktive dosis genfundet inden for 22 dage. Fæces var den primære udskillelsesvej (69,1 %) med 22,6 % af dosis genfundet i urin.

Linearitet/non-linearitet

Ribociclib udviste let overproportionale stigninger i eksponering (C_{max} og AUC) på tværs af dosisintervallet 50 mg til 1 200 mg efter både enkelt doser og gentagne doser. Denne analyse er begrænset af de små prøvestørrelser for de fleste af dosis-kohorterne, hvor størstedelen af data kom fra 600 mg dosis-kohorten.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Effekten af nyrefunktion på ribociclibs farmakokinetik blev undersøgt i et studie vedrørende nedsat nyrefunktion, der inkluderede 14 raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion (absolut *Glomerular Filtration Rate* [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (aGFR 60 til < 90 ml/min), 6 forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (aGFR 30 til < 60 ml/min), 7 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (aGFR 15 til < 30 ml/min) og 3 forsøgspersoner med terminal nyresygdom (ESRD) (aGFR < 15 ml/min), som fik en enkelt dosis ribociclib på 400 mg.

AUC_{inf} var 1,6 gange, 1,96 gange og 2,7 gange forhøjet og C_{max} var 1,8 gange, 1,8 gange og 2,3 gange forhøjet hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion i forhold til eksponeringen hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Da studierne for virkning og sikkerhed af ribociclib inkluderede et stort antal patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.1), blev data fra forsøgspersoner med moderat eller svært nedsat nyrefunktion fra studiet vedrørende nedsat nyrefunktion også sammenlignet med poolede data for forsøgspersonerne med normal nyrefunktion og let nedsat nyrefunktion. Sammenlignet med de poolede data for forsøgspersoner med normal nyrefunktion og let nedsat nyrefunktion, var AUC_{inf} forhøjet hhv. 1,6 gange og 2,2 gange og C_{max} var forhøjet hhv. 1,5 gange og 1,9 gange hos forsøgspersoner med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Der blev ikke beregnet en forholdsmæssig forskel hos forsøgspersoner med ESRD pga. et lavt antal forsøgspersoner, men resultaterne indikerer en lignende eller en smule højere ribociclib-eksponering sammenlignet med forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion.

Effekten af nyrefunktion på ribociclibs farmakokinetik blev også undersøgt hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft, der var inkluderet i studierne for effekt og sikkerhed, hvor patienterne fik startdosen 600 mg (se pkt. 5.1). I en undergruppe-analyse af farmakokinetiske data fra studier med patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft, der fik oral ribociclib 600 mg som en enkelt dosis eller gentagne doser, var ribociclib AUC_{inf} og C_{max} hos patienter med let ($n=57$) eller moderat ($n=14$) nedsat nyrefunktion sammenlignelige med AUC_{inf} og C_{max} hos patienter med normal nyrefunktion ($n=86$). Dette tyder på, at der ikke er en klinisk betydende effekt af let eller moderat nedsat nyrefunktion på ribociclib-eksponering.

Nedsat leverfunktion

På baggrund af et studie af farmakokinetikken hos forsøgspersoner uden kræft med nedsat leverfunktion havde let nedsat leverfunktion ingen effekt på eksponeringen for ribociclib (se pkt. 4.2). Den gennemsnitlige eksponering for ribociclib steg mindre end 2 gange hos patienter med moderat (geometrisk middelforhold [GMR]: 1,44 for C_{max} , 1,28 for AUC_{inf}) og svært (GMR: 1,32 for C_{max} , 1,29 for AUC_{inf}) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

På baggrund af en populationsfarmakokinetisk analyse, der omfattede 160 patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft med normal leverfunktion og 47 patienter med let nedsat leverfunktion, havde let nedsat leverfunktion ingen effekt på eksponeringen for ribociclib, hvilket yderligere

understøtter fundene fra studiet omhandlende nedsat leverfunktion. Anvendelse af ribociclib er ikke blevet undersøgt hos brystkræft-patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Effekt af alder, vægt, køn og race

Populationsfarmakokinetisk analyse viste, at der ikke er nogen klinisk relevant effekt af alder, legemsvægt eller køn på den systemiske eksponering for ribociclib, der kræver dosisjustering. Mængden af data vedrørende racens indflydelse på ændring i farmakokinetik er for begrænset til at drage konklusioner.

In vitro-interaktionsdata

Effekt af ribociclib på CYP-enzym

In vitro er ribociclib en reversibel hæmmer af CYP1A2, CYP2E1 og CYP3A4/5 og en tidsafhængig hæmmer af CYP3A4/5 ved klinisk relevante koncentrationer. *In vitro*-evalueringer indikerede, at ribociclib ikke har potentiale for at hæmme aktiviteterne af CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer. Ribociclib har ikke potentiale for tidsafhængig hæmning af CYP1A2, CYP2C9 og CYP2D6.

In vitro-data indikerer, at ribociclib ikke har potentiale for at inducere UGT-enzym eller CYP-enzymene CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 via PXR. Det er derfor ikke sandsynligt, at Kisqali påvirker substrater for disse enzymer. *In vitro* data er ikke tilstrækkelige til at udelukke, at ribociclib potentielt kan inducere CYP2B6 via CAR.

Effekt af transportører på ribociclib

Ribociclib er et substrat for P-gp *in vitro*, men baseret på massebalancedata er det ikke sandsynligt, at P-gp- eller BCRP-hæmning påvirker eksponering for ribociclib ved terapeutiske doser. Ribociclib er ikke et substrat for hepatiske optagstransportører OATP1B1, OATP1B3 eller OCT-1 *in vitro*.

Effekt af ribociclib på transportører

In vitro-evalueringer indikerede, at ribociclib har et potentiale for at hæmme aktiviteterne af lægemiddeltransportørerne P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 og BSEP. Ribociclib hæmmede ikke OAT1, OAT3 eller MRP2 ved klinisk relevante koncentrationer *in vitro*.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologi

In vivo-studier af hjertesikkerhed hos hunde viste dosis- og koncentrationsrelateret forlængelse af QTc-intervallet ved en eksponering, der ville forventes at være opnået hos patienter efter den anbefalede dosis på 600 mg. Der er også potentiale for at inducere tilfælde af præmature ventrikulære sammentrækninger (PVCs) ved forhøjede eksponeringer (ca. 5 gange den forudsete kliniske C_{max}).

Toksicitet efter gentagne doser

Studier af toksicitet efter gentagne doser (behandlingsplan med 3 ugers behandling og 1 uge uden) af op til 27 ugers varighed hos rotter og op til 39 ugers varighed hos hunde viste, at det hepatobiliære system (proliferative forandringer, cholestase, sandlignende sten i galdeblæren og galdegrød) var det primære målorgan for toksicitet af ribociclib. Målorganer forbundet med den farmakologiske virkning af ribociclib i studier med gentagne doser omfatter knoglemarven (hypocellularitet), lymfesystemet (lymfoid udtømmning), tarmslimhinden (atrofi), huden (atrofi), knoglerne (nedsat knogledannelse), nyrerne (sideløbende degenerering og regenerering af de tubulære epitelceller) og testiklerne (atrofi). Bortset fra de atrofiske forandringer, der blev set i testiklerne, som viste en tendens til reversibilitet, var alle andre forandringer fuldt reversible efter en behandlingsfri periode på 4 uger. Eksponering for ribociclib hos dyr i toksicitetsstudierne var generelt mindre end eller lig med den eksponering, der blev observeret hos patienter, som fik flere doser af 600 mg/dag (baseret på AUC).

Reproduktionstoksicitet/fertilitet

Ribociclib viste føtotoksicitet og teratogenicitet ved doser, der ikke viste maternel toksicitet i hverken rotter eller kaniner. Efter prænatal eksponering blev der observeret øgede forekomster af tab efter implantation og reduceret fostervægt hos rotter, og ribociclib var teratogent hos kaniner ved eksponeringer, der var henholdsvis lavere end eller 1,5 gange eksponeringen hos mennesker ved den højeste anbefalede dosis på 600 mg/dag hos patienter med fremskreden eller metastatisk brystkræft baseret på AUC.

I rotter blev der bemærket reduceret fostervægt ledsaget af skeletale forandringer, som blev anset for at være forbigående og/eller relateret til lavere fostervægt. I kaniner var der skadelige virkninger på den embryoføtale udvikling, hvilket kunne ses ved øgede forekomster af fosteranomalier (misdannelser og eksterne, viscerale og skeletale forandringer), og den føtale vækst (lavere fostervægt). Disse fund omfattede mindre/små lungelapper og ekstra blodkar på aortabuen og diaphragmahernie, manglende accessorisk lap eller (delvis) sammensmeltede lungelapper og mindre/lille accessorisk lungelap (30 og 60 mg/kg), ekstra/rudimentære trettende ribben og deformt tungeben og reduceret antal phalanges i pollex. Der var ingen tegn på embryoføtal dødelighed.

I et fertilitetsstudie hos hunrotter havde ribociclib ingen indvirkning på reproduktionsfunktionen, fertiliteten eller den tidlige fosterudvikling ved nogen doser op til 300 mg/kg/dag (hvilket er sandsynligt ved en eksponering lavere end eller lig med patienters kliniske eksponering ved den højeste anbefalede dosis på 600 mg/dag baseret på AUC).

Ribociclib er ikke blevet evalueret i fertilitetsstudier hos hanner. I studier af toksicitet hos rotter og hunde blev der dog rapporteret atrofiske forandringer af testiklerne ved eksponeringer, der var lavere end eller lig med eksponeringen hos mennesker ved den højeste anbefalede dosis på 600 mg/dag baseret på AUC. Disse påvirkninger kan sammenkædes med en direkte antiproliferativ virkning på de testikulære kimgælder, der resulterer i atrofi af sædkanalerne.

Ribociclib og dets metabolitter går let over i mælken hos rotter. Eksponeringen for ribociclib var højere i mælk end i plasma.

Genotoksicitet

Studier af genotoksicitet i bakterielle *in vitro*-systemer og i *in vitro*- og *in vivo*-pattedyrssystemer med og uden metabolisk aktivering viste ingen tegn på, at ribociclib har genotoksisk potentiale.

Karciogenese

Ribociclib blev vurderet for karcinogenicitet i et 2-årigt studie i rotter.

Oral administration af ribociclib i 2 år resulterede i en øget forekomst af endometrieepitheltumorer og kirtellignende- og planocellulær hyperplasi i livmoderen / livmoderhalsen hos hunrotter ved doser på ≥ 300 mg/kg/dag samt en øget forekomst af follikulære tumorer i skjoldbruskkirtlen hos hanrotter ved en dosis på 50 mg/kg/dag. Gennemsnitlig eksponering ved steady state (AUC_{0-24h}) hos hun- og hanrotter, hos hvilke der blev set neoplastiske ændringer, var henholdsvis 1,2- og 1,4 gange den, der blev opnået hos patienter behandlet med den anbefalede dosis på 600 mg/dag. Den gennemsnitlige eksponering ved steady state (AUC_{0-24h}) hos hun- og hanrotter, hos hvilke der blev set neoplastiske ændringer, var henholdsvis 2,2- og 2,5 gange den, der blev opnået hos patienter behandlet med en dosis på 400 mg/dag.

Yderligere ikke-neoplastiske proliferative ændringer bestod af øget fokale ændringer i leveren (basofil og klar celle "clear cell") og testikulær interstitiel (Leydig) cellehyperplasi hos hanrotter i doser på henholdsvis ≥ 5 mg/kg/dag og 50 mg/kg/dag.

Mekanismen for skjoldbruskkirtelfund hos hanrotter involverer sandsynligvis en gnaverspecifik mikrosomal enzyminduktion i leveren, som anses for at være uden relevans for mennesker.

Virkningerne på livmoderen/livmoderhalsen og på de testikulære interstitielle (Leydig) celler er relateret til langvarig hypoprolaktinæmi sekundært til CDK4-hæmning af lactotrofisk cellefunktion i hypofysen, hvilket ændrer hypothalamus-hypofyse-gonadal-aksen.

Enhver potentiel stigning i østrogen/progesteron-forholdet hos mennesker ved denne mekanisme ville blive kompenseret af en hæmmende effekt af samtidig anti-østrogenbehandling på østrogensyntesen, som Kisqali der er indiceret til mennesker i kombination med østrogensænkende midler.

I betragtning af de vigtige forskelle mellem gnavere og mennesker med hensyn til syntesen og prolaktins rolle forventes denne virkningsmekaniske ikke at have konsekvenser hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon type A
Hydroxypropylcellulose, lav-substitueret
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica

Filmovertræk

Sort jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)
Sojalecithin (E 322)
Polyvinylalkohol (delvis hydrolyseret)
Talcum
Titandioxid (E 171)
Xanthangummi

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blistere af PVC/PCTFE (polyvinylchlorid/polychlorotrifluoroethylen) eller PA/alu/PVC (polyamid/aluminium/polyvinylchlorid), der indeholdende 14 eller 21 filmovertrukne tabletter.

Enhedspakninger med 21, 42 eller 63 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 63 (3 pakninger med 21), 126 (3 pakninger med 42) eller 189 (3 pakninger med 63) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1221/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2017

Dato for seneste fornyelse: 4. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
1. Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): Med henblik på yderligere at karakterisere Kisqalis virkning i kombination med en aromatasehæmmer som adjuverende behandling til patienter med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkræft med høj risiko for recidiv, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende en 5-årig opfølgning vedrørende iDFS og OS i NATALEE-studiet.	Juni 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisqali 200 mg filmoovertrukne tabletter
ribociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder ribociclibsuccinat svarende til 200 mg ribociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoovertrukket tablet

21 filmoovertrukne tabletter
42 filmoovertrukne tabletter
63 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Skriv ugedagene her. Start med første behandlingsdag. Afkryds en cirkel for hver tablet, du tager.

Tag din dosis én gang daglig i 3 uger, efterfulgt af 1 uges pause.

Ingen Kisqali i denne uge.

Dag

Uge

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1221/001	21 filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/002	21 filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/003	42 filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/004	42 filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/005	63 filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/006	63 filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kisqali 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisqali 200 mg filmovertrukne tabletter
ribociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder ribociclibsuccinat svarende til 200 mg ribociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 63 (3 pakninger med 21) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 126 (3 pakninger med 42) filmovertrukne tabletter
Multipakning: 189 (3 pakninger med 63) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kisqali 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisqali 200 mg filmovertrukne tabletter
ribociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder ribociclibsuccinat svarende til 200 mg ribociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

21 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
42 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
63 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Skriv ugedagene her. Start med første behandlingsdag. Afkryds en cirkel for hver tablet, du tager.

Tag din dosis én gang daglig i 3 uger, efterfulgt af 1 uges pause.

Ingen Kisqali i denne uge.

Dag

Uge

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) filmovertukne tabletter (i PCTFE/PVC-blistere)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) filmovertukne tabletter (i PA/alu/PVC-blistere)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kisqali 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisqali 200 mg tabl.
ribociclib.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kisqali 200 mg filmovertrukne tabletter ribociclib (ribociclib.)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kisqali
3. Sådan skal du tage Kisqali
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Kisqali er

Kisqali indeholder det aktive stof ribociclib, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes cyclin-afhængig kinase (CDK) 4- og 6-hæmmere.

Anvendelse

Kisqali anvendes til patienter med en type brystkræft, der kaldes hormonreceptor-positiv og human epidermal vækstfaktorreceptor (HER2)-negativ brystkræft, som er:

- lokaliseret til brystet eller kan have spredt sig til lymfeknuderne i brystregionen uden påviselig spredning til andre dele af kroppen, er blevet fjernet ved operation, og som har visse karakteristika, der øger risikoen for, at kræften vender tilbage. Det anvendes i kombination med en aromatasehæmmer, der bruges som hormonbehandling mod kræft (tidlig brystkræft). Kvinder, der endnu ikke er kommet i overgangsalderen, og mænd, vil også blive behandlet med et lægemiddel, der kaldes en luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-agonist, der blokerer produktionen af nogle hormoner.
- enten lokalt fremskreden eller metastatisk. Det betyder, at kræften er vokset udenfor brystet og spredt sig til brystets lymfeknuder (lokalt fremskreden) eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk). Kisqali bruges i kombination med en aromatasehæmmer eller fulvestrant, der anvendes som hormonelle behandlinger mod kræft. Kvinder, der endnu ikke er kommet i overgangsalderen, vil også blive behandlet med et lægemiddel, der kaldes en luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-agonist, der blokerer produktionen af nogle hormoner.

Virkning

Kisqali virker ved at stoppe vækstsignalerne, som overføres via CDK 4- og 6-proteiner, og derved forhindrer kræftceller i at vokse og sprede sig. Ved tidlig brystkræft kan det forhindre kræften i at vende tilbage efter operation (behandling efter operation kaldes adjuverende behandling). I fremskreden eller metastatisk brystkræft kan det forsinke udviklingen af kræften.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har spørgsmål til, hvordan Kisqali virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kisqali

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel.

Tag ikke Kisqali

- hvis du er allergisk over for ribociclib, jordnødder, soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kisqali (angivet i punkt 6).

Spørg lægen til råds, hvis du tror, at du kan være allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Kisqali.

Hvis noget af følgende gælder for dig, før du tager Kisqali, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet:

- Hvis du har feber, ondt i halsen eller sår i munden på grund af infektioner (tegn på et lavt niveau af hvide blodlegemer).
- Hvis du har leverproblemer eller tidligere har haft en hvilken som helst type leversygdom.
- Hvis du har eller har haft hjerteproblemer eller hjerterytmeforstyrrelser, fx uregelmæssige hjerteslag, herunder en tilstand, der kaldes langt QT-syndrom (forlænget QT-interval), eller lavt niveau af kalium, magnesium, calcium eller fosfor i blodet.

Hvis noget af følgende gælder for dig, under din behandling med Kisqali, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet:

- Hvis du har en kombination af et eller flere af følgende symptomer: udslæt, rød hud, blistre på læber, øjne eller mund, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer og forstørrede lymfekirtler (kan være tegn på en alvorlig hudreaktion).
I tilfælde af en alvorlig hudreaktion, vil lægen bede dig om øjeblikkeligt at stoppe behandling med Kisqali.
- Besvær med at trække vejret, hoste eller åndenød (kan være tegn på lunge- eller vejtrækningsproblemer).
Hvis nødvendigt, kan din læge kortvarigt afbryde eller sænke din dosis med Kisqali eller beslutte at stoppe behandlingen med Kisqali permanent.

Overvågning under din behandling med Kisqali

Du vil regelmæssigt få taget blodprøver før og under behandling med Kisqali. Det gøres for at undersøge din leverfunktion og mængden af blodlegemer (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader) og elektrolytter (salte i blodet, herunder kalium, calcium, magnesium og fosfat) i kroppen. Hjerteraktiviteten vil også blive målt før og under behandling med Kisqali. Det sker med en undersøgelse, der kaldes et elektrokardiogram (EKG). Hvis det bliver nødvendigt, vil der blive udført yderligere undersøgelser for at vurdere din nyrefunktion under behandling med Kisqali. Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen nedsætte din dosis af Kisqali eller afbryde den midlertidigt. Det gøres for at få en bedring af din lever, nyre, niveauet af blodlegemer, niveauet af elektrolytter eller hjerteraktiviteten. Lægen kan også beslutte helt at stoppe behandlingen med Kisqali.

Børn og unge

Kisqali må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Kisqali

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, før du tager Kisqali, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder receptpligtige lægemidler, håndkøbslægemidler, naturlægemidler eller kosttilskud, da disse muligvis kan påvirke virkningen af Kisqali. Fortæl det altid til lægen, hvis du får ordineret et nyt lægemiddel, efter du er startet behandling med Kisqali.

Dette omfatter især:

- Tamoxifen, som er et andet lægemiddel til behandling af brystkræft.
- Nogle lægemidler til behandling af svampeinfektioner, fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol eller posaconazol.
- Nogle lægemidler til behandling af HIV/AIDS, fx ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir og efavirenz.
- Nogle lægemidler til behandling af kramper eller krampeanfald (epilepsimedicin), fx carbamazepin og phenytoin.
- Prikbladet perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel til behandling af depression og andre tilstande.
- Nogle lægemidler til behandling af hjerterytmeproblemer eller forhøjet blodtryk, fx amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol og verapamil.
- Lægemidler mod malaria, fx chloroquin.
- Antibiotika, fx clarithromycin, telithromycin, moxifloxacin, rifampicin, ciprofloxacin, levofloxacin og azithromycin.
- Nogle lægemidler, der anvendes til at berolige eller bedøve med, fx midazolam.
- Nogle lægemidler til behandling af psykoser, fx haloperidol.
- Lægemidler til behandling af angina pectoris (hjertekrampe), fx bepridil.
- Methadon, der anvendes til at behandle smerter eller afhængighed af opioider.
- Lægemidler, som intravenøs ondansetron til forebyggelse af kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (behandling med kræftmedicin).

Kisqali kan muligvis hæve eller sænke niveauet af visse andre lægemidler i blodet. Dette omfatter især:

- Lægemidler til behandling af symptomer på godartet vækst af prostatavæv (benign prostatahyperplasi), fx alfuzosin.
- Tamoxifen, som er et andet lægemiddel til behandling af brystkræft.
- Lægemidler til behandling af hjertearytmi, fx amiodaron eller quinidin.
- Lægemidler til behandling af psykoser, fx pimozid eller quetiapin.
- Lægemidler til forbedring af niveauet af fedt i blodet, fx simvastatin eller lovastatin, pitavastatin, pravastatin eller rosuvastatin.
- Lægemidler til behandling af forhøjet blodsukker (fx diabetes), fx metformin.
- Lægemidler til behandling af hjertesygdomme, fx digoxin.
- Lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk i lungearterierne (pulmonal arteriel hypertension) og impotens (erektil dysfunktion), fx sildenafil.
- Lægemidler til behandling af lavt blodtryk eller migræne, fx ergotamin eller dihydroergotamin.
- Nogle lægemidler, der anvendes til behandling af epileptiske anfald eller til bedøvelse, fx midazolam.
- Lægemidler til behandling af søvnforstyrrelser, fx triazolam.
- Smertestillende lægemidler, fx alfentanil og fentanyl.
- Lægemidler til behandling af sygdomme i mave-tarmkanalen, fx cisaprid.
- Lægemidler, der anvendes til at forebygge, at kroppen afstøder transplanterede organer, fx tacrolimus, sirolimus og ciclosporin (bruges også til at behandle inflammation ved leddegigt og psoriasis).
- Everolimus, der anvendes til behandling af flere former for kræft og tuberøs sklerose (anvendes også til at forebygge afstødning af et transplanteret organ).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om dit lægemiddel er et af de ovennævnte lægemidler.

Brug af Kisqali sammen med mad og drikke

Du må ikke spise grapefrugter eller mad indeholdende grapefrugt eller drikke juice indeholdende grapefrugt under din behandling med Kisqali. Det kan ændre, hvordan Kisqali omsættes i kroppen og kan øge mængden af Kisqali i blodbanen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Lægen vil tale med dig om de mulige risici, der er ved at tage Kisqali under graviditet.

Graviditet og kvinder, der kan blive gravide

Kisqali bør ikke anvendes under graviditet, da det kan skade dit ufødte barn. Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du have en negativ graviditetstest, før du starter på behandling med Kisqali. Du skal anvende sikker prævention (fx dobbelt barriere prævention så som kondom og pessar), mens du er i behandling med Kisqali og i mindst 21 dage efter den sidste dosis. Rådfør dig med din læge om sikre præventionsmetoder.

Amning

Du bør ikke amme imens du tager Kisqali og i mindst 21 dage efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Behandling med Kisqali kan gøre dig træt, svimmel eller give en fornemmelse af, at alt drejer rundt. Derfor skal du være forsigtig med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner under din behandling med Kisqali.

Kisqali indeholder sojalecithin

Du må ikke tage Kisqali, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

3. Sådan skal du tage Kisqali

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil fortælle dig nøjagtigt, hvor mange tabletter du skal tage, og på hvilke dage du skal tage dem. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Du må ikke ændre dosen af Kisqali eller de planlagte doseringstidspunkter/-dage uden at have talt med lægen.

Du må ikke overskride den anbefalede dosis, som lægen har ordineret.

Så meget Kisqali skal du tage

	Anbefalet startdosis af Kisqali	Antal tabletter
Tidlig brystkræft	400 mg én gang daglig	2 tabletter med 200 mg
Fremskreden eller metastatisk brystkræft	600 mg én gang daglig	3 tabletter med 200 mg
Bemærk: En behandlingsserie varer 28 dage. Tag Kisqali én gang om dagen og kun på dag 1 til 21 i en behandlingsserie på 28 dage. Tag ikke Kisqali på dag 22 til 28 i serien.		

- På yderpakningen for Kisqali er der et kalenderværktøj, hvor du kan følge din daglige dosis af Kisqali ved at afkrydse en cirkel for hver tablet, du tager i løbet af behandlingsserien på 28 dage.
- Lægen vil fortælle dig, nøjagtigt hvor mange Kisqali-tabletter du skal tage. I visse situationer (f.eks. i tilfælde af lever- eller nyreproblemer) kan lægen bede dig om at tage en lavere dosis af Kisqali.

Det er meget vigtigt at følge lægens anvisninger. Hvis du får visse bivirkninger, kan lægen bede dig om at tage en lavere dosis, holde en pause med at tage Kisqali eller helt stoppe behandlingen.

Hvornår du skal tage Kisqali

Tag Kisqali én gang daglig på samme tidspunkt hver dag og helst om morgenen. Dette vil hjælpe dig med at huske at tage din medicin og bemærke bivirkninger, som kan forekomme, så du omgående kan kontakte lægen.

Sådan tager du Kisqali

Kisqali-tabletterne skal synkes hele (tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de synkes). Tag ikke en tablet, der er knækket, revnet eller på anden måde beskadiget.

Kisqali sammen med mad og drikke

Du skal tage Kisqali en gang daglig på samme tidspunkt hver dag og helst om morgenen. Du kan tage det med eller uden mad.

Så længe skal du tage Kisqali

Tag Kisqali én gang om dagen på dag 1 til 21 i en behandlingsserie på 28 dage. Fortsæt Kisqali-behandlingen, så længe lægen siger, at du skal gøre det.

Ved tidlig brystkræft anbefales en maksimal behandlingsvarighed på 3 år. Ved fremskreden eller metastatisk brystkræft er dette en længerevarende behandling. Lægen vil undersøge din tilstand regelmæssigt for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Hvis du har taget for meget Kisqali

Hvis du tager for mange tabletter, eller hvis en anden tager din medicin, skal du omgående kontakte en læge eller et hospital for at blive rådgivet. Vis pakningen med Kisqali. Lægebehandling kan være nødvendig.

Hvis du glemmer en dosis Kisqali

Hvis du kaster op efter at have taget din dosis eller glemmer at tage den, skal du springe den dosis over. Tag den næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt den næstfølgende dag.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent i stedet, til det er tid til din næste planlagte dosis, og tag så din sædvanlige dosis.

Hvis du holder op med at tage Kisqali

Hvis du har mistanke om, at din dosis er for høj eller for lav, skal du kontakte lægen. Stop ikke med at tage Kisqali, medmindre lægen har bedt dig om det. Stop af behandling med Kisqali kan forværre din kræft.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Læs dette afsnit omhyggeligt. Bivirkninger, der kan være alvorlige, er angivet først ("**Nogle bivirkninger kan være alvorlige**"), herefter er alle andre bivirkninger ("**Andre bivirkninger**") angivet i rækkefølge efter faldende hyppighed.

Tidlig brystkræft

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

Lægen kan bede dig om at tage en lavere dosis, afbryde din behandling med Kisqali eller helt stoppe behandlingen. Fortæl det omgående til lægen, hvis du får nogen af følgende symptomer under behandlingen med Kisqali:

- Feber, svedtendens eller kulderystelser, hoste, influenzalignende symptomer, vægttab, åndenød, blodig slim, sår på kroppen, varme eller smertefulde områder på kroppen, diarré eller mavesmerter, eller udpræget træthedsfølelse (tegn eller symptomer på infektioner). *Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).*

- Feber, kulderystelser, svaghed og hyppige infektioner med symptomer, som fx ondt i halsen eller sår i munden. Dette kan være tegn på enten et lavt niveau af hvide blodlegemer (*meget almindelige, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer*) eller tegn på et lavt niveau af lymfocytter, som er typer af hvide blodlegemer (*almindelige, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer*).
- Unormale blodprøveresultater, der giver information om leverens tilstand (unormale leverfunktionsprøver). *Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)*.
- Spontan blødning eller blå mærker (tegn på et lavt niveau af blodplader). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*.
- Lavt niveau af kalium i blodet, hvilket kan medføre forstyrrelser i hjerterytmen. *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*.
- Smerter eller ubehag i brystet, ændringer i pulsen (hurtig eller langsom), hjertebanken, ørhed, besvimelse, svimmelhed, blåfarvning af læberne, åndenød, hævelse (ødem) af benene eller huden (dette kan være tegn på hjerteproblemer). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*.
- Træthed, kløende gul hud eller gulfarvning af det hvide i øjnene, kvalme eller opkastning, appetitløshed, smerter i den øvre højre del af maveområdet (abdomen), mørk eller brun urin, blødning eller får blå mærker lettere end normalt (dette kan være tegn på et leverproblem). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*.
- Betændelse i lungerne, som kan medføre tør hoste, smerter i brystet, feber, åndenød og vejtrækningsbesvær (disse kan være tegn på interstitiel lungesygdom/pneumonitis som, hvis det forekommer i svær grad, kan være livstruende). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*.
- Ondt i halsen eller sår i munden med et enkelt tilfælde af feber på mindst 38,3 °C eller feber over 38 °C i mere end en time og/eller med infektion (febril neutropeni). *Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)*.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger omfatter dem, der er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Meget almindelige (*kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer*)

- Ondt i halsen, løbende næse, feber (tegn på en luftvejsinfektion)
- Smertefuld og hyppig vandladning (tegn på urinvejsinfektion)
- Kvalme
- Hovedpine
- Træthed
- Asteni (svaghed)
- Alopeci (hårtab eller tyndere hår)
- Diarré
- Forstoppelse
- Hoste
- Mavesmerter
- Pyreksi (feber).

Almindelige (*kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer*)

- Udslæt
- Svimmelhed eller ørhed
- Træthed, bleg hud (muligt tegn på et lavt niveau af røde blodlegemer, anæmi)
- Opkastning
- Pruritus (kløe)
- Perifert ødem (hævede hænder, ankler eller fødder)
- Dyspnø (åndenød, vejtrækningsbesvær)
- Stomatitis (sår i munden med tandkødsbetændelse)
- Orofaryngeale smerter (ondt i halsen)

- Lavt niveau af calcium i blodet, hvilket nogle gange kan give krampe
- Nedsat appetit
- Unormale blodprøveresultater for nyretal (højt niveau af kreatinin i blodet).

Fremskreden eller metastatisk brystkræft

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

Lægen kan bede dig om at tage en lavere dosis, afbryde din behandling med Kisdali eller helt stoppe behandlingen. Fortæl det omgående til lægen, hvis du får nogen af følgende symptomer under behandlingen med Kisdali:

- Feber, svedtendens eller kulderystelser, hoste, influenzalignende symptomer, vægttab, åndenød, blodig slim, sår på kroppen, varme eller smertefulde områder på kroppen, diarré eller mavesmerter, eller udpræget træthedsfølelse (tegn eller symptomer på infektioner). *Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).*
- Feber, kulderystelser, svaghed og hyppige infektioner med symptomer, som fx ondt i halsen eller sår i munden (tegn på et lavt niveau af leukocytter eller lymfocytter, som er typer af hvide blodlegemer). *Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).*
- Unormale blodprøveresultater, der giver information om leverens tilstand (unormale leverfunktionsprøver). *Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).*
- Spontan blødning eller blå mærker (tegn på et lavt niveau af blodplader). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).*
- Ondt i halsen eller sår i munden med et enkelt tilfælde af feber på mindst 38,3 °C eller feber over 38 °C i mere end en time og/eller med infektion (febril neutropeni). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).*
- Træthed, kløende gul hud eller gulfarvning af det hvide i øjnene, kvalme eller opkastning, appetitløshed, smerter i den øvre højre del af maveområdet (abdomen), mørk eller brun urin, blødning eller får blå mærker lettere end normalt (dette kan være tegn på et leverproblem). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).*
- Lavt niveau af kalium i blodet, hvilket kan medføre forstyrrelser i hjerterytmen. *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).*
- Smerter eller ubehag i brystet, ændringer i pulsen (hurtig eller langsom), hjertebanken, ørhed, besvimelse, svimmelhed, blåfarvning af læberne, åndenød, hævelse (ødem) af benene eller huden (dette kan være tegn på hjerteproblemer). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).*
- Betændelse i lungerne, som kan medføre tør hoste, smerter i brystet, feber, åndenød og vejrtrækningsbesvær (disse kan være tegn på interstitiel lungesygdom/pneumonitis som, hvis det forekommer i svær grad, kan være livstruende). *Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).*
- Alvorlig infektion med høj puls, åndenød eller hurtig vejrtrækning, feber og kulderystelser (disse kan være tegn på sepsis, også kaldet blodforgiftning, der er en infektion i blodsystemet, som kan være livstruende). *Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).*
- Alvorlige hudreaktioner, som kan være en kombination af et eller flere af følgende symptomer: udslæt, rød hud, blistre på læber, øjne eller mund, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (toksisk epidermal nekrolyse [TEN]). *Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).*

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger omfatter dem, der er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Træthed, bleg hud (muligt tegn på et lavt niveau af røde blodlegemer, anæmi)
- Ondt i halsen, løbende næse, feber (tegn på en luftvejsinfektion)
- Smertefuld og hyppig vandladning (tegn på urinvejsinfektion)
- Nedsat appetit
- Hovedpine
- Svimmelhed eller ørhed

- Dyspnø (åndenød, vejrtrækningsbesvær)
- Hoste
- Kvalme
- Diarré
- Opkastning
- Forstoppelse
- Mavesmerter
- Stomatitis (sår i munden med tandkødsbetændelse)
- Dyspepsi (irriteret mave, fordøjelsesbesvær, halsbrand)
- Alopeci (hårtab eller tyndere hår)
- Udslæt
- Pruritus (kløe)
- Rygsmerter
- Træthed
- Perifert ødem (hævede hænder, ankler eller fødder)
- Pyreksi (feber)
- Asteni (svaghed).

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré (tegn på gastroenteritis, der er en infektion i mave-tarm-kanalen)
- Lavt niveau af calcium i blodet, hvilket nogle gange kan give krampe
- Lavt niveau af fosfat i blodet
- Vertigo (følelse af at alt drejer rundt)
- Øjnene løber i vand
- Tørre øjne
- Lavt niveau af kalium i blodet, hvilket kan medføre forstyrrelser i hjerterytmen
- Dysgeusi (underlig smag i munden)
- Tør hud
- Erytem (rødmen på huden)
- Vitiligo (hvide striber og pletter i huden)
- Orofaryngeale smerter (ondt i halsen)
- Mundtørhed
- Unormale blodprøveresultater for nyretal (højt niveau af kreatinin i blodet).

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- En hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kisqali indeholder:

- Aktivt stof: ribociclib. Hver filmovertrukket tablet indeholder ribociclibsuccinat svarende til 200 mg ribociclib.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon type A, lav-substitueret hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica.
Filmovertræk: sort jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), sojalecithin (E 322) (se "Kisqali indeholder sojalecithin" i punkt 2), polyvinylalkohol (delvis hydrolyseret), talcum, titandioxid (E 171), xanthangummi.

Udseende og pakningsstørrelser

Kisqali er filmovertrukne tabletter i blistere.

De filmovertrukne tabletter har en lys gråviolet farve, er runde, uden delekærv og præget med "RIC" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Der findes følgende pakningsstørrelser: Pakninger, der indeholder 21, 42 eller 63 filmovertrukne tabletter, og multipakninger, der indeholder 63 (3 pakninger med 21), 126 (3 pakninger med 42) eller 189 (3 pakninger med 63) filmovertrukne tabletter.

Kisqali-pakninger, der indeholder 63 tabletter, er beregnet til patienter, der tager den daglige dosis af ribociclib på 600 mg (3 tabletter én gang daglig).

Kisqali-pakninger, der indeholder 42 tabletter, er beregnet til patienter, der tager den daglige dosis af ribociclib på 400 mg (2 tabletter én gang daglig).

Kisqali-pakninger, der indeholder 21 tabletter, er beregnet til patienter, der tager den laveste daglige dosis af ribociclib på 200 mg (1 tablet én gang daglig).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>