LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisqali 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ribosiklibisuksinaattia vastaten 200 mg ribosiklibia (ribociclib.).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,344 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaalean harmahtavan violetti, jakouurteeton, pyöreä, pyöristetty, viistoreunainen (läpimitta noin 11,1 mm), toisella puolella kaiverrus ”RIC” ja toisella puolella kaiverrus ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varhaisvaiheen rintasyöpä

Kisqali on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä aromataasinestäjän kanssa adjuvanttihoitona potilaille, joilla on suuren uusiutumisriskin hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä (soveltuvuuskriteerit, ks. kohta 5.1).

Miehillä ja pre- tai perimenopausaalisilla naisilla aromataasinestäjähoitoon on yhdistettävä LHRH-agonisti.

Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä

Kisqali on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä, yhdessä aromataasinestäjän tai fulvestrantin kanssa ensimmäisenä endokriinisena hoitona, tai naisille, jotka ovat saaneet aiempaa endokriinista hoitoa.

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla endokriiniseen hoitoon on yhdistettävä LHRH-agonisti.

4.2 Annostus ja antotapa

Kisqali-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Hormonireseptoripositiivisuuden, HER2-negatiivisuuden testaus

Potilaiden valinta Kisqali-hoitoon kasvaimen hormonireseptoreiden ja HER2:n ilmentymisen perusteella on arvioitava CE-merkityllä *in vitro* -diagnostiikkaan (IVD) tarkoitetulla lääkinnällisellä laitteella, jolla on vastaava käyttötarkoitus. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, on käytettävä vaihtoehtoista validoitua testiä.

Annostus

Varhaisvaiheen rintasyöpä
Suositeltu annos on 400 mg (kaksi 200 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) ribosiklibia kerran vuorokaudessa 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen pidetään 7 päivän hoitotauko. Hoitojakson kokonaispituus on siis 28 päivää. Varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla Kisqali-hoitoa jatketaan 3 vuoden ajan tai taudin uusiutumiseen asti tai kunnes ilmenee sietämätöntä toksisuutta.

Kun Kisqali-valmistetta käytetään yhdessä aromataasinestäjän kanssa, aromataasinestäjä otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa jatkuvasti koko 28 päivän hoitojakson ajan. Lisätiedot, ks. kyseisen aromataasinestäjän valmisteyhteenveto.

Miehillä ja pre- tai perimenopausaalisilla naisilla aromataasinestäjähoitoon on yhdistettävä LHRH-agonisti.

Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä
Suositeltu annos on 600 mg (kolme 200 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) ribosiklibia kerran vuorokaudessa 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen pidetään 7 päivän hoitotauko. Hoitojakson kokonaispituus on siis 28 päivää. Edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta tai kunnes ilmenee sietämätöntä toksisuutta.

Kun Kisqali-valmistetta käytetään yhdessä aromataasinestäjän kanssa, aromataasinestäjä otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa jatkuvasti koko 28 päivän hoitojakson ajan. Lisätiedot, ks. kyseisen aromataasinestäjän valmisteyhteenveto.

Kun Kisqali-valmistetta käytetään yhdessä fulvestrantin kanssa, fulvestrantti annetaan lihakseen päivinä 1, 15 ja 29 ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa. Lisätiedot, ks. fulvestrantin valmisteyhteenveto.

Pre- ja perimenopausaalisten naisten hoitoon on hyväksyttyjen Kisqali-yhdistelmähoitojen lisäksi kuuluttava myös LHRH-agonisti paikallisen kliinisen hoitokäytännön mukaan.

Annosmuutokset
Vaikeiden tai sietämättömien haittavaikutusten hoito voi edellyttää Kisqali-hoidon tauottamista, Kisqali-annoksen pienentämistä tai Kisqali-hoidon lopettamista. Jos annosta on pienennettävä, annoksen pienennyssuositukset esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1 Annosmuutossuositukset

	Kisqali	
	Annos	200 mg:n tablettien määrä
Varhaisvaiheen rintasyöpä		
Aloitusannos Pienennetty annos	400 mg/vrk 200 mg*/vrk	2 1
Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä		
Aloitusannos 1. pienennetty annos 2. pienennetty annos	600 mg/vrk 400 mg/vrk 200 mg*/vrk	3 2 1
* Jos annosta on tarpeen pienentää edelleen alle tason 200 mg/vrk, hoito on lopetettava pysyvästi.		

Taulukoissa 2, 3, 4, 5 ja 6 esitetään yhteenvedot Kisqali-hoidon tauottamista, annoksen pienentämistä ja hoidon lopettamista koskevista suosituksista tiettyjen haittavaikutusten hoidossa. Kunkin potilaan hoitosuunnitelman tulee perustua hoitavan lääkärin kliiniseen arvioon ja potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon (ks. kohta 4.4).

Täydellinen verenkuva on määritettävä ennen Kisqali-hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen täydellistä verenkuvaa seurataan 2 viikon välein ensimmäisten 2 hoitojakson ajan, aina hoitojakson alussa seuraavien 4 hoitojakson ajan ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Taulukko 2 Annosmuutokset ja hoito – Neutropenia

	Aste 1 tai 2* (absoluuttinen neutrofiilimäärä 1,0–1,5 x 10^9/l)	**Aste 3*** (absoluuttinen neutrofiilimäärä 0,5- <1,0 x 10^9/l)	**Aste 3* kuumeinen neutropenia****	**Aste 4*** (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 0,5 x 10^9/l)
Neutropenia	Annosta ei tarvitse muuttaa.	Hoito tauotetaan, kunnes vaikeus-aste lievittyy tasolle ≤ 2. Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla. Jos toksisuus uusiutuu asteen 3 tasoisena: hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu tasolle ≤ 2, minkä jälkeen Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella.	Hoito tauotetaan, kunnes vaikeusaste lievittyy tasolle ≤ 2. Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella.	Hoito tauotetaan, kunnes vaikeusaste lievittyy tasolle ≤ 2. Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen 1 annostasoa pienemmällä annoksella.
* Vaikeusasteet perustuvat CTCAE-kriteerien (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioon 4.03. ** Asteen 3 neutropenia ja yhden kerran kuumetta > 38,3 °C (tai ≥ 38 °C yli yhden tunnin ajan ja/tai samanaikainen infektio)				

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen Kisqali-hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen maksan toimintakokeita tehdään 2 viikon välein ensimmäisten 2 hoitojakson ajan, aina hoitojakson alussa seuraavien 4 hoitojakson ajan ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos asteen ≥ 2 poikkeavuuksia todetaan, suositellaan tiiviimpää seurantaa.

Taulukko 3 Annosmuutokset ja hoito – Maksa- ja sappitoksisuus

	Aste 1* **(> ULN – 3 x ULN)**	**Aste 2*** **(> 3 – 5 x ULN)**	**Aste 3*** **(> 5 – 20 x ULN)**	**Aste 4*** **(> 20 x ULN)**
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen suureneminen lähtötasolta, ei kokonaisbilirubiiniarvon suurenemista yli tason 2 x ULN**	Annosta ei tarvitse muuttaa.	Lähtötason aste < 2: Hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu lähtötason vaikeusastetta vastaavaksi tai sitä lievemmäksi; tämän jälkeen Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla. Jos asteen 2 toksisuus uusiutuu, Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Lähtötason aste = 2: Hoitoa ei tauoteta.	Hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu lähtötason vaikeusastetta vastaavaksi tai sitä lievemmäksi; tämän jälkeen Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos asteen 3 toksisuus uusiutuu, Kisqali-hoito lopetetaan.	Kisqali-hoito lopetetaan.
ASAT- ja/tai ALAT-arvon suureneminen ja samanaikainen kokonaisbilirubiiniarvon suureneminen, ei kolestaasia	Jos potilaan ALAT- ja/tai ASAT-arvo suurenee tasolle > 3 x ULN ja kokonaisbilirubiiniarvo tasolle > 2 x ULN, Kisqali-hoito lopetetaan lähtötason vaikeusasteesta riippumatta.			
* Vaikeusasteet perustuvat CTCAE-kriteerien (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioon 4.03. ** Lähtötaso = ennen hoidon aloitusta ULN = viitearvojen yläraja				

EKG-löydökset on arvioitava jokaiselta potilaalta ennen Kisqali-hoidon aloittamista.

Kisqali-hoidon saa aloittaa vain, jos potilaan QTcF-arvo on alle 450 ms. Hoidon aloittamisen jälkeen EKG-tutkimus toistetaan suunnilleen ensimmäisen hoitojakson päivänä 14, sekä tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Jos hoidon aikana todetaan QTcF-ajan pitenemistä, suositellaan sekä varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien että edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavien potilaiden kohdalla tiiviimpää EKG-seurantaa.

Taulukko 4 Annosmuutokset ja hoito – QT-ajan piteneminen

QTcF*-ajan piteneminen	Varhaisvaiheen rintasyöpä	Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä
> 480 – ≤ 500 ms	Kisqali-hoito tauotetaan, kunnes QTcF-aika korjautuu < 481 ms:n pituiseksi.	
	Hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla.	Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
	Jos QTcF-aika pitenee uudelleen ≥ 481 ms:n pituiseksi, Kisqali-hoito tauotetaan, kunnes QTcF-aika korjautuu < 481 ms:n pituiseksi; tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.	
> 500 ms	Kisqali-hoito tauotetaan, kunnes QTcF-aika korjautuu < 481 ms:n pituiseksi; tämän jälkeen Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos QTcF-aika pitenee uudestaan yli 500 ms:n pituiseksi, Kisqali-hoito lopetetaan.	
Jos QTcF-aika pitenee yli 500 ms:n pituiseksi tai muuttuu lähtötilanteesta yli 60 ms ja potilaalla on samanaikaisesti kääntyvien kärkien takykardiaa, polymorfista kammiotakykardiaa tai vakavien rytmihäiriöiden oireita/löydöksiä, Kisqali-hoito lopetetaan pysyvästi.		
Huom. Jos annosta on tarpeen pienentää edelleen alle tason 200 mg/vrk, hoito on lopetettava. *QTcF = Friderician kaavan mukaan korjattu QT-aika		

Taulukko 5 Annosmuutokset ja hoito – interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/keuhkotulehdus

	Aste 1* (oireeton)	**Aste 2*** (oireellinen)	**Aste 3 tai 4*** (vaikea)
ILD/keuhkotulehdus	Annosta ei tarvitse muuttaa. Aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito ja seurataan kliinisen tarpeen mukaan.	Hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu vaikeusasteen ≤ 1 tasolle, tämän jälkeen Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella**.	Kisqali-hoito lopetetaan.
* Vaikeusasteet perustuvat CTCAE-kriteerien (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioon 4.03. **Harkittaessa Kisqali-hoidon aloittamista uudelleen, on tehtävä yksilöllinen hyöty-riski-arvio. ILD = interstitiaalinen keuhkosairaus			

Taulukko 6 Annosmuutokset ja hoito – Muu toksisuus*

Muu toksisuus	Aste 1 tai 2**	Aste 3**	Aste 4**
	Annosta ei tarvitse muuttaa. Aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito ja seurataan kliinisen tarpeen mukaan.	Hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu vaikeusasteen ≤ 1 tasolle; tämän jälkeen Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla. Jos asteen 3 toksisuus uusiutuu, Kisqali-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.	Kisqali-hoito lopetetaan.
* Neutropeniaa, maksatoksisuutta, QT-ajan pitenemistä ja interstitiaalista keuhkosairautta/keuhkotulehdusta lukuun ottamatta. ** Vaikeusasteiden määritys perustuu CTCAE-kriteerien (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events) versioon 4.03.			

Katso annosmuutosohjeet ja muut oleelliset turvallisuustiedot samanaikaisesti käytettävän aromataasinestäjän, fulvestrantin tai LHRH-agonistin valmisteyhteenvedosta, mikäli ilmenee toksisuutta.

Annosmuutokset, kun Kisqali-valmistetta käytetään yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa
Vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä, ja samanaikaiseen käyttöön on harkittava jotakin toista lääkevalmistetta, jolla on pienempi CYP3A4:n estopotentiaali. Jos potilaalle on annettava vahvaa CYP3A4:n estäjää samanaikaisesti ribosiklibin kanssa, Kisqali-annos pienennetään (ks. kohta 4.5).

Potilailla, joiden käyttämä ribosiklibiannos on 600 mg vuorokaudessa ja joiden kohdalla vahvan CYP3A4:n estäjän aloittamista ei voida välttää, tulee ribosiklibiannosta pienentää 400 mg:aan.

Potilailla, joiden käyttämä ribosiklibiannos on 400 mg vuorokaudessa ja joiden kohdalla vahvan CYP3A4:n estäjän aloittamista ei voida välttää, tulee ribosiklibiannosta pienentää edelleen 200 mg:aan.

Potilailla, joiden ribosiklibiannos on pienennetty 200 mg:aan vuorokaudessa ja joiden kohdalla vahvan CYP3A4:n estäjän aloittamista ei voida välttää, Kisqali-hoito tauotetaan.

Potilaiden välisen vaihtelun vuoksi suositeltavat annosmuutokset eivät välttämättä ole optimaalisia kaikkien potilaiden kohdalla, joten on suositeltavaa seurata potilaita tarkoin toksisuuden merkkien varalta. Jos vahvan estäjän käyttö lopetetaan, Kisqali-annos muutetaan kyseisen vahvan CYP3A4:n estäjän käyttöönottoa edeltäneeksi annokseksi, kun on kulunut vähintään 5 kyseisen vahvan CYP3A4:n estäjän puoliintumisaikaa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Erityisryhmät
Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltava aloitusannos on 200 mg. Kisqali-valmistetta ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa, jos varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavalla potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Jos edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavalla potilaalla on

lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A), annosta ei tarvitse muuttaa, mutta jos tällaisella potilaalla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), ribosiklibialtistus voi suurentua (alle 2-kertaiseksi). Tällöin Kisqali-hoidon suositeltava aloitusannos on 400 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Kisqali-hoidon turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät
Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Kisqali otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.5). Potilaita kehotetaan ottamaan annos suunnilleen samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen tai annos jää väliin, kyseisenä päivänä ei pidä ottaa uutta annosta. Seuraava lääkemääräyksen mukainen annos otetaan tavanomaiseen aikaan. Tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä. Tablettia ei saa niellä, jos se on rikkoutunut, halkeillut tai muutoin rikki.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai maapähkinälle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kriittinen viskeraalinen tauti

Ribosiklibin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on kriittinen viskeraalinen tauti.

Neutropenia

Neutropenian vaikeusasteesta riippuen voi olla tarpeellista tauottaa Kisqali-hoito, pienentää Kisqali-annosta tai lopettaa Kisqali-hoito taulukossa 2 kuvattavaan tapaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maksa- ja sappitoksisuus

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen Kisqali-hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen maksan toimintaa on seurattava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Transaminaasiarvojen nousun vaikeusasteesta riippuen voi olla tarpeellista tauottaa Kisqali-hoito, pienentää Kisqali-annosta tai lopettaa Kisqali-hoito taulukossa 3 kuvattavaan tapaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Potilaille, joiden ASAT/ALAT-arvot ovat lähtötilanteessa astetta ≥ 3 vastaavasti koholla, ei ole laadittu suosituksia.

QT-ajan piteneminen

Kisqali-hoitoa on vältettävä, jos potilaalla on jo entuudestaan pitkä QTc-aika tai merkittävä QTc-ajan pitenemisriski. Tämä koskee seuraavia potilasryhmiä:

- potilaat, joilla on pitkä QT -oireyhtymä;
- potilaat, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai merkittävä sydäntauti, esim. äskettäinen sydäninfarkti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, epästabiili angina pectoris tai bradyarytmiaa;
- potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä.

Kisqalin käyttöä yhdessä tunnetusti QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden ja/tai vahvojen CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä, sillä se voi johtaa QTcF-ajan kliinisesti merkittävään pitenemiseen (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1). Jos Kisqalin ja vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, Kisqali-annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvattavaan tapaan.

E2301-tutkimuksen (MONALEESA-7) löydösten perusteella Kisqali-valmisteen käyttö yhdessä tamoksifeenin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Varhaisvaiheen rintasyöpä
O12301C-tutkimuksessa (NATALEE) QTcF-ajan pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta todettiin Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneessa ryhmässä 19 potilaalla (0,8 %).

EKG-löydökset on arvioitava ennen hoidon aloittamista. Kisqali-hoidon saa aloittaa vain, jos potilaan QTcF-arvo on alle 450 ms. EKG-tutkimus toistetaan suunnilleen ensimmäisen hoitojakson päivänä 14, tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla seerumin elektrolyyttiarvoja (mm. kalium, kalsium, fosfori ja magnesium) on seurattava asianmukaisesti ennen hoidon aloittamista, ensimmäisten 6 hoitojakson alussa ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Mahdolliset poikkeavuudet on korjattava ennen Kisqali-hoidon aloittamista ja Kisqali-hoidon aikana.

Hoidon aikana todetusta QT-ajan pitenemisestä riippuen voi olla tarpeellista tauottaa Kisqali-hoito, pienentää Kisqali-annosta tai lopettaa Kisqali-hoito taulukossa 4 kuvattavaan tapaan (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä
E2301-tutkimuksessa (MONALEESA-7) QTcF-ajan pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta todettiin Kisqali- ja tamoksifeenihoitoa saaneessa ryhmässä 14/87 potilaalla (16,1 %) ja Kisqali-valmistetta ja ei-steroidista aromataasinestäjää saaneessa ryhmässä 18/245 potilaalla (7,3 %).

EKG-löydökset on arvioitava ennen hoidon aloittamista. Kisqali-hoidon saa aloittaa vain, jos potilaan QTcF-arvo on alle 450 ms. EKG-tutkimus toistetaan suunnilleen ensimmäisen hoitojakson päivänä 14, tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla seerumin elektrolyyttiarvoja (mm. kalium, kalsium, fosfori ja magnesium) on seurattava asianmukaisesti ennen hoidon aloittamista, ensimmäisten 6 hoitojakson alussa ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Mahdolliset poikkeavuudet on korjattava ennen Kisqali-hoidon aloittamista ja Kisqali-hoidon aikana.

Hoidon aikana todetusta QT-ajan pitenemisestä riippuen voi olla tarpeellista tauottaa Kisqali-hoito, pienentää Kisqali-annosta tai lopettaa Kisqali-hoito taulukossa 4 kuvattavaan tapaan (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Vaikeat ihoreaktiot

Kisqali-hoidon yhteydessä on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN). Jos potilaalla esiintyy vaikeisiin ihoreaktioihin viittaavia oireita tai löydöksiä (esim. etenevä laaja ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita), Kisqali-hoito täytyy keskeyttää välittömästi.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/keuhkotulehdus

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD)/keuhkotulehdusta on raportoitu Kisqalin käytön yhteydessä. Potilaita täytyy seurata ILD:hen/keuhkotulehdukseen viittaavien keuhko-oireiden varalta. Oireisiin voi kuulua hypoksiaa, yskää ja hengenahdistusta. Muutokset annostuksessa täytyy tehdä taulukon 5 mukaisesti (ks. kohta 4.2).

ILD:n/keuhkotulehduksen, jotka voivat johtaa kuolemaan, vakavuudesta riippuen Kisqali-hoito voidaan joutua tauottamaan, annosta pienentämään tai hoito voidaan joutua lopettamaan, kuten taulukossa 5 on kuvattu (ks. kohta 4.2).

Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

Ribosiklibi voi suurentaa veren kreatiniinipitoisuutta, sillä se estää munuaisten kuljettajaproteiineja OCT2:ta (orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2) ja MATE1:tä (multidrug and toxin extrusion protein 1), jotka osallistuvat kreatiniinin aktiiviseen eritykseen proksimaalisista tubuluksista (ks. kohta 4.5). Jos veren kreatiniinipitoisuus suurenee hoidon aikana, munuaisten toiminnan lisätutkimuksia suositellaan munuaisten vajaatoiminnan poissulkemiseksi.

CYP3A4:n substraatit

Ribosiklibi on 600 mg:n annoksilla vahva CYP3A4:n estäjä ja 400 mg:n annoksilla keskivahva CYP3A4:n estäjä. Ribosiklibilla voi siis olla yhteisvaikutuksia CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, mikä voi suurentaa CYP3A4:n substraattien pitoisuuksia seerumissa (ks. kohta 4.5). Varovaisuus on suositeltavaa, jos samanaikaisesti käytetään herkkiä, terapeuttiselta leveydeltään kapeita CYP3A4:n substraatteja. CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä koskevat suositukset on tarkistettava toisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden 200 mg:n aloitusannoksen on arvioitu aiheuttavan 45 % alhaisemman altistuksen verrattuna tavanomaiseen 600 mg:n aloitusannokseen edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta. Tämän aloitusannoksen tehoa ei ole vahvistettu. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja potilaita on seurattava tarkoin toksisuuden merkkien varalta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää Kisqali-hoidon aikana ja vähintään 21 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Soijalesitiini

Kisqali sisältää soijalesitiiniä. Potilaat, jotka ovat yliherkkiä maapähkinälle tai soijalle, eivät saa käyttää Kisqalia (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aineet, jotka saattavat suurentaa plasman ribosiklibipitoisuuksia

Ribosiklibi metaboloituu lähinnä CYP3A4-välitteisesti. CYP3A4-entsyymitoimintaan vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat siis vaikuttaa ribosiklibin farmakokinetiikkaan. Kun terveille henkilöille annettiin vahvaa CYP3A4:n estäjä ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan) yhdessä 400 mg:n ribosiklibikerta-annoksen kanssa, suureni ribosiklibialtistus (AUC_{inf}) 3,2-kertaiseksi ja ribosiklibin huippupitoisuus (C_{max}) 1,7-kertaiseksi verrattuna pelkän 400 mg:n ribosiklibikerta-annoksen antoon. LEQ803-metaboliitin (ribosiklibin merkittävä metaboliitti, joka tuottaa alle 10 % kanta-aineen altistuksesta) C_{max}-arvo pieneni 96 % ja AUC_{last}-arvo 98 %. Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen (PBPK) simulaation perusteella arvioitiin, että annettaessa ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti ribosiklibin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, ribosiklibin vakaan tilan C_{max}-arvo suureni 1,5-kertaiseksi ja AUC_{0-24h}-arvo 1,8-kertaiseksi.

Potilaiden hoidossa on vältettävä vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä eli mm. seuraavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä: klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli,

lopinaviiri, ritonaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, verapamiili ja vorikonatsoli (ks. kohta 4.4.) Samanaikaista käyttöä varten on harkittava muita lääkevalmisteita, joiden CYP3A4-toiminnan estopotentiaali on pienempi, ja potilaita on seurattava ribosiklibiin liittyvien haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Jos Kisqalin ja vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, Kisqali-annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvatun mukaisesti. Näistä annosmuutoksista ei kuitenkaan ole kliinistä tietoa. Potilaiden välisen vaihtelun vuoksi suositeltavat annosmuutokset eivät välttämättä ole optimaalisia kaikkien potilaiden kohdalla, joten on suositeltavaa seurata potilaita tarkoin ribosiklibiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Ribosiklibihoitoon liittyvän toksisuuden yhteydessä annosta muutetaan tai hoito tauotetaan, kunnes toksisuus on korjautunut (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Jos vahvan CYP3A4:n estäjän käyttö lopetetaan ja vähintään 5 kyseisen CYP3A4:n estäjän puoliintumisaikaa on kulunut (katso kyseisen CYP3A4:n estäjän valmisteyhteenveto), Kisqali-annos palautetaan vahvan CYP3A4:n estäjän aloittamista edeltäneelle tasolle.

PBPK-simulaatiot viittaavat siihen, että 600 mg:n ribosiklibiannoksia käytettäessä keskivahva CYP3A4:n estäjä (erytromysiini) saattaa suurentaa ribosiklibin vakaan tilan C_{max}-arvon 1,1-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,1-kertaiseksi. PBPK-simulaatiot viittaavat siihen, että 400 mg:n ribosiklibiannoksia käytettäessä keskivahva CYP3A4:n estäjä saattaa suurentaa ribosiklibin vakaan tilan C_{max}-arvon 1,1-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,2-kertaiseksi. Annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa vaikutuksen ennustettiin olevan vakaan tilan C_{max}-arvon 1,3-kertainen ja AUC-arvon 1,5-kertainen suureneminen. Lievän tai keskivahvan CYP3A4:n estäjän käytön aloittaminen ei edellytä ribosiklibiannoksen muuttamista. On kuitenkin suositeltavaa seurata potilasta ribosiklibiin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Potilaita on kehotettava välttämään greippiä ja greippimehua. Niiden tiedetään estävän sytokromi CYP3A4-entsyymitoimintaa, ja ne saattavat suurentaa ribosiklibialtistusta.

<u>Aineet, jotka saattavat pienentää plasman ribosiklibipitoisuuksia</u>

Kun terveille henkilöille annettiin vahvaa CYP3A4:n indusori rifampisiinia (600 mg vuorokaudessa 14 päivän ajan) yhdessä 600 mg:n ribosiklibikerta-annoksen kanssa, pieneni ribosiklibialtistus (AUC_{inf}) 89 % ja ribosiklibin C_{max}-arvo 81 % verrattuna pelkän 600 mg:n ribosiklibikerta-annoksen antoon. LEQ803-metaboliitin C_{max}-arvo suureni 1,7-kertaiseksi ja AUC_{inf}-arvo pieneni 27 %. Vahvojen CYP3A4:n indusorien samanaikainen käyttö voi siis pienentää altistusta ja aiheuttaa siten tehon heikkenemisen riskin. Vahvojen CYP3A4:n indusorien kuten mm. fenytoiinin, rifampisiinin, karbamatsepiinin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) samanaikaista käyttöä on vältettävä. Samanaikaista käyttöä varten on harkittava muita lääkevalmisteita, joiden CYP3A4-toimintaa indusoiva vaikutus on minimaalinen tai puuttuu kokonaan.

Keskivahvan CYP3A4:n indusoijan vaikutusta ribosiklibialtistukseen ei ole tutkittu. PBPK-simulaatiot viittaavat siihen, että keskivahva CYP3A4:n indusori (efavirentsi) saattaa pienentää ribosiklibin vakaan tilan C_{max}-arvoa 55 % ja AUC-arvoa 74 % ribosiklibiannoksen ollessa 400 mg ja vakaan tilan C_{max}-arvoa 52 % ja AUC-arvoa 71 % ribosiklibiannoksen ollessa 600 mg. Keskivahvojen CYP3A4:n indusoijien samanaikainen käyttö voi siten johtaa pienempään altistukseen ja tämän seurauksena tehon heikkenemiseen, erityisesti potilailla, jotka saavat ribosiklibihoitoa annoksella 400 mg tai 200 mg kerran vuorokaudessa.

<u>Aineet, joiden pitoisuuksia plasmassa Kisqali saattaa muuttaa</u>

Ribosiklibi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n estäjä, ja sillä voi olla yhteisvaikutuksia CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien substraattilääkevalmisteiden kanssa. Tämä voi suurentaa samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen pitoisuuksia seerumissa.

Kun terveille henkilöille annettiin samanaikaisesti midatsolaamia (CYP3A4:n substraatti) ja toistuvia Kisqali-annoksia (400 mg), midatsolaamialtistus suureni 280 % (3,80-kertaiseksi) verrattuna pelkän midatsolaamin antoon. PBPK-simulaatiot viittaavat siihen, että 600 mg:n Kisqali-annosten anto

suurentaa oletettavasti midatsolaamin AUC-arvon 5,2-kertaiseksi. Kun ribosiklibia annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, onkin yleensä tutustuttava toisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon suosituksiin CYP3A4:n estäjien samanaikaisesta käytöstä. Varovaisuus on tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään terapeuttiselta leveydeltään kapeita, herkkiä CYP3A4:n substraatteja (ks. kohta 4.4). Herkän ja terapeuttiselta leveydeltään kapean CYP3A4:n substraatin annosta on ehkä pienennettävä, sillä ribosiklibi saattaa suurentaa altistusta. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi alfentaniili, siklosporiini, everolimuusi, fentanyyli, sirolimuusi ja takrolimuusi.

Ribosiklibin antoa samanaikaisesti seuraavien CYP3A4:n substraattien kanssa on vältettävä: alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, ergotamiini, dihydroergotamiini, ketiapiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafiili, midatsolaami, triatsolaami.

Kun terveille henkilöille annettiin kofeiinia (CYP1A2:n substraatti) samanaikaisesti toistuvien Kisqali-annosten (400 mg) kanssa, kofeiinialtistus suureni 20 % (1,20-kertaiseksi) verrattuna pelkän kofeiinin antoon. Fysiologiaan pohjautuvia farmakokinetiikan malleja hyödyntäneet simulaatiot ennustavat ribosiklibin kliinisesti merkityksellisillä 600 mg:n annoksilla olevan vain heikkoa estovaikutusta CYP1A2:n substraatteihin (AUC-arvo suurenee < 2-kertaiseksi).

Kuljettajaproteiinien substraattiaineet

In vitro -arvioinnit viittaavat siihen, että ribosiklibi saattaa estää P-gp-, BRCP-, OATP1B1/1B3-, OCT1-, OCT2-, MATE1- ja BSEP-kuljettajaproteiinien toimintaa. Varovaisuus on tarpeen ja potilasta on seurattava toksisuuden varalta, jos hän käyttää samanaikaisesti näiden kuljettajaproteiinien herkkiä substraatteja, joiden terapeuttinen leveys on kapea, esim. digoksiinia, pitavastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia tai metformiinia.

Lääkkeiden ja ruoan yhteisvaikutukset

Kisqali voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Mahan pH-arvoa suurentavat lääkevalmisteet

Ribosiklibi on erittäin liukoinen pH-arvon ollessa 4,5 tai sitä pienempi sekä biorelevanteissa väliaineissa (pH-arvon ollessa 5,0 ja 6,5). Ribosiklibin antoa samanaikaisesti mahan pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei arvioitu kliinisessä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ja tilavapaissa farmakokinetiikan analyyseissä ei kuitenkaan todettu muutoksia ribosiklibin imeytymisessä.

Ribosiklibin ja letrotsolin väliset lääkeaineinteraktiot

Rintasyöpäpotilailla toteutetun kliinisen tutkimuksen ja populaatiofarmakokinetiikan analyysin tiedot eivät viittaa lääkeaineinteraktioihin samanaikaisesti annettavan ribosiklibin ja letrotsolin välillä.

Ribosiklibin ja anastrotsolin väliset lääkeaineinteraktiot

Rintasyöpäpotilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen tiedot eivät viittaa siihen, että samanaikaisesti annettavan ribosiklibin ja anastrotsolin välillä olisi kliinisesti merkittäviä lääkeaineinteraktioita.

Ribosiklibin ja fulvestrantin väliset lääkeaineinteraktiot

Rintasyöpäpotilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen tiedot eivät viittaa siihen, että fulvestrantti vaikuttaisi kliinisesti merkittävästi ribosiklibialtistukseen, kun näitä lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti.

Ribosiklibin ja tamoksifeenin väliset lääkeaineinteraktiot

Rintasyöpäpotilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen tiedot viittaavat siihen, että tamoksifeenialtistus suurenee noin 2-kertaiseksi, kun ribosiklibia ja tamoksifeenia annetaan samanaikaisesti.

Ribosiklibin ja ehkäisytablettien väliset lääkeaineinteraktiot

Ribosiklibin ja ehkäisytablettien välisiä yhteisvaikutuksia koskevia lääkeaineinteraktiotutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 4.6).

Odotettavissa olevat yhteisvaikutukset

Rytmihäiriölääkevalmisteet ja muut mahdollisesti QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet
On aiheellista välttää Kisqalin antoa samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään voivan pidentää QT-aikaa, kuten rytmihäiriölääkevalmisteiden kanssa (mm. amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamidi, kinidiini ja sotaloli) ja muiden tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (mm. klorokiini, halofantriini, klaritromysiini, siprofloksasiini, levofloksasiini, atsitromysiini, haloperidoli, metadoni, moksifloksasiini, bepridiili, pimotsidi ja laskimoon annettu ondansetroni) (ks. kohta 4.4). Kisqalin käyttö yhdessä tamoksifeenin kanssa ei myöskään ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Ennen Kisqali-hoidon aloittamista on tarkistettava, onko potilas raskaana.

Kisqali-valmistetta saavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (esim. kahta ehkäisymenetelmää) Kisqali-hoidon aikana ja vähintään 21 päivän ajan sen lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty asianmukaisia ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläintutkimuslöydösten perusteella ribosiklibin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle (ks. kohta 5.3). Kisqali-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, esiintyykö ribosiklibia ihmisillä äidinmaidossa. Ribosiklibin vaikutuksista imetettävään vauvaan tai maidoneritykseen ei ole tietoa. Ribosiklibi ja sen metaboliitit erittyvät tehokkaasti imettävien rottien maitoon. Kisqali-valmistetta saavien potilaiden ei tule imettää ennen kuin viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 21 päivää.

Hedelmällisyys

Ribosiklibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläintutkimusten perusteella ribosiklibi saattaa heikentää lisääntymiskykyisten urosten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kisqali-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kehotettava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos heillä on uupumusta, heitehuimausta tai kiertohuimausta Kisqali-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Varhaisvaiheen rintasyöpä
Yleisimpiä haittavaikutuksia (ilmoitettu esiintymistiheys ≥ 20 %), joiden esiintymistiheys oli Kisqali-hoidon ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla suurempi kuin pelkkää aromataasinestäjää saaneilla, olivat neutropenia, infektiot, pahoinvointi, päänsärky, uupumus, leukopenia ja maksan toimintakokeiden poikkeavuudet.

Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia (ilmoitettu esiintymistiheys ≥ 2 %), joiden esiintymistiheys oli Kisqali-hoidon ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla suurempi kuin pelkkää aromataasinestäjää saaneilla, olivat neutropenia, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet ja leukopenia.

Annosta pienennettiin haittatapahtumien vuoksi (syysuhteesta riippumatta) 22,8 %:lla Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa saaneista potilaista. Hoito lopetettiin pysyvästi 19,7 %:lla potilaista, jotka saivat Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa.

Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä
Yleisimpiä haittavaikutuksia (ilmoitettu esiintymistiheys ≥ 20 %), joiden esiintymistiheys oli yhdistettyjen tietojen mukaan Kisqali-hoitoa saaneilla (kaikki lääkeyhdistelmät) suurempi kuin lumelääkettä saaneilla (kaikki lääkeyhdistelmät), olivat neutropenia, infektiot, pahoinvointi, uupumus, ripuli, leukopenia, oksentelu, päänsärky, ummetus, hiustenlähtö, yskä, ihottuma, selkäkipu, anemia ja maksan toimintakokeiden poikkeavuudet.

Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia (ilmoitettu esiintymistiheys ≥ 2 %), joiden esiintymistiheys oli yhdistettyjen tietojen mukaan Kisqali-hoitoa saaneilla (kaikki lääkeyhdistelmät) suurempi kuin lumelääkettä saaneilla (kaikki lääkeyhdistelmät), olivat neutropenia, leukopenia, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, lymfopenia, infektiot, selkäkipu, anemia, uupumus, hypofosfatemia ja oksentelu.

Annosta pienennettiin haittatapahtumien vuoksi (syysuhteesta riippumatta) 39,5 %:lla Kisqali-valmistetta vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista käytetystä lääkeyhdistelmästä riippumatta. Hoito lopetettiin pysyvästi 8,7 %:lla potilaista, jotka saivat Kisqali-valmistetta minkä tahansa lääkeyhdistelmän osana vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutustaulukko

Varhaisvaiheen rintasyöpä
Kisqalin yleinen turvallisuusarviointi perustuu tietoihin 2 525 potilaasta, jotka saivat Kisqali-valmistetta yhdessä aromataasinestäjän kanssa. Kyseiset potilaat osallistuivat satunnaistettuun, avoimeen vaiheen III kliiniseen NATALEE-tutkimukseen.

Tutkimushoidolle altistumisen mediaanikesto oli 33,0 kk, ja 64,9 % potilaista altistui valmisteelle ≥ 24 kk ajan. 42,8 % potilaista sai ribosiklibia 36 kk:n pituisen hoito-ohjelman loppuun asti.

Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä
Kisqalin yleinen turvallisuusarviointi perustuu yhdistettyihin tietoihin 1 065 potilaasta, jotka saivat Kisqali-valmistetta yhdessä endokriinisen hoidon kanssa (N = 582 yhdessä aromataasinestäjän kanssa ja N = 483 yhdessä fulvestrantin kanssa). Kyseiset potilaat osallistuivat satunnaistettuihin, kaksoissokkoutettuihin, lumekontrolloituihin vaiheen III kliinisiin tutkimuksiin MONALEESA-2, MONALEESA-7-tutkimuksen ei-steroidista aromataasinestäjää saanut alaryhmä ja MONALEESA-3.

Tutkimushoidolle altistumisen mediaanikesto oli vaiheen III tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa 19,2 kk, ja 61,7 % potilaista altistui valmisteelle ≥ 12 kk ajan.

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa ja edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 7) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyys-järjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuus-järjestyksessä vakavimmasta alkaen. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka perustuu seuraavaan luokitukseen (CIOMS III): hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 7 Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Esiintymistiheys	**Varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavat potilaat, joiden aloitusannos oli 400 mg ribosiklibia**	**Edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavat potilaat, joiden aloitusannos oli 600 mg ribosiklibia**
Infektiot		
Hyvin yleinen	Infektiot[1]	Infektiot[1]
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen	Neutropenia, leukopenia	Neutropenia, leukopenia, anemia, lymfopenia
Yleinen	Anemia, trombosytopenia, lymfopenia	Trombosytopenia, kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen	Kuumeinen neutropenia	–
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleinen	–	Ruokahalun heikkeneminen
Yleinen	Hypokalsemia, hypokalemia, ruokahalun heikkeneminen	Hypokalsemia, hypokalemia, hypofosfatemia
Hermosto		
Hyvin yleinen	Päänsärky	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen	Heitehuimaus	Kiertohuimaus
Silmät		
Yleinen	–	Lisääntynyt kyynelnesteen eritys, kuivasilmäisyys
Sydän		
Yleinen	–	Pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleinen	Yskä	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Hengenahdistus, interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) /keuhkotulehdus	Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) /keuhkotulehdus
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, ummetus, vatsakipu[2]	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus, vatsakipu[2], suutulehdus, dyspepsia
Yleinen	Oksentelu, suutulehdus[3]	Makuaistin häiriöt
Maksa ja sappi		
Yleinen	Maksatoksisuus[4]	Maksatoksisuus[4]
Iho ja ihonalainen kudos		
Hyvin yleinen	Hiustenlähtö	Hiustenlähtö, ihottuma[5], kutina
Yleinen	Ihottuma[5], kutina	Ihon kuivuus, punoitus, valkopälvi
Harvinainen	–	Erythema multiforme
Tuntematon	–	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	–	Selkäkipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	Uupumus, voimattomuus, kuume	Uupumus, ääreisosien turvotus, kuume, voimattomuus
Yleinen	Ääreisosien turvotus, suunielun kipu	Suunielun kipu, suun kuivuus
Tutkimukset		
Hyvin yleinen	Poikkeavat maksan toimintakoearvot[6]	Poikkeavat maksan toimintakoearvot[6]
Yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa

[1] Infektiot: virtsatieinfektiot, hengitystieinfektiot, gastroenteriitti (vain edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa), sepsis (< 1 %, vain edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa).
[2] Vatsakipu: vatsakipu, ylävatsakipu.
[3] Suutulehdus varhaisvaiheen rintasyövässä sisältää seuraavat: suutulehdus, mukosiitti.
[4] Maksatoksisuus: maksan sytolyysi, maksasoluvaurio (vain edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa), lääkkeen aiheuttama maksavaurio (< 1 %, varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa ja edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa), maksatoksisuus, maksan vajaatoiminta (vain edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa), autoimmuunihepatiitti (yksi tapaus varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa ja yksi tapaus edenneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa).
[5] Ihottuma: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma.
[6] Poikkeavat maksan toimintakoearvot: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, veren bilirubiinipitoisuuden nousu.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia
Vaiheen III tutkimuksessa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla neutropenia oli yleisin ilmoitettu haittavaikutus (62,5 %), ja asteen 3 tai 4 neutrofiiliarvojen laskua (laboratoriokokeiden perusteella) ilmoitettiin 45,1 %:lla potilaista, jotka saivat Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää.

Varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla mediaaniaika asteen 2, 3 tai 4 neutropeniatapahtumien alkamiseen oli 0,6 kk. Kun hoito tauotettiin ja/tai annosta pienennettiin ja/tai hoito lopetettiin, mediaaniaika tilan korjautumiseen asteen ≥ 3 tasolta (normaaliarvoihin tai asteen < 3 tasolle) oli Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla 0,3 kk. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin noin 0,3 %:lla potilaista, jotka altistuivat Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmälle. Hoidon lopettaminen neutropenian vuoksi oli Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla potilailla vähäistä (1,1 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaiheen III tutkimuksissa edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla neutropenia oli yleisin ilmoitettu haittavaikutus (75,4 %), ja asteen 3 tai 4 neutrofiiliarvojen laskua (laboratoriokokeiden perusteella) ilmoitettiin 62,0 %:lla potilaista, jotka saivat Kisqali-valmistetta minkä tahansa lääkeyhdistelmän osana.

Edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla mediaaniaika asteen 2, 3 tai 4 neutropeniatapahtumien alkamiseen oli 17 vrk. Kun hoito tauotettiin ja/tai annosta pienennettiin ja/tai hoito lopetettiin, mediaaniaika tilan korjautumiseen asteen ≥ 3 tasolta (normaaliarvoihin tai asteen < 3 tasolle) oli Kisqali-valmistetta saaneilla 12 vrk (kaikki lääkeyhdistelmät). Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin noin 1,7 %:lla potilaista, jotka altistuivat Kisqali-valmisteelle vaiheen III tutkimuksissa. Hoidon lopettaminen neutropenian vuoksi oli vähäistä (0,8 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kaikille potilaille on kerrottava, että mahdollisesta kuumeesta on ilmoitettava ripeästi.

Maksa- ja sappitoksisuus
Vaiheen III tutkimuksissa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla ja edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla todettiin transaminaasiarvojen nousua.

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla maksa- ja sappitoksisuustapahtumia esiintyi yleisemmin Kisqali-hoidon ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla (26,4 %) kuin pelkkää aromataasinestäjää saaneilla (11,2 %), ja Kisqali-hoidon ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla ilmoitettiin enemmän asteen 3/4 haittatapahtumia (8,6 % vs. 1,7 %). ALAT- tai ASAT-arvon nousua yli 3 kertaa viitealueen ylärajan suuruiseksi ja samanaikaista kokonaisbilirubiiniarvon nousua yli 2 kertaa viitealueen ylärajan suuruiseksi tilanteessa, jossa AFOS-arvo oli normaali, todettiin 8 potilaalla, jotka saivat Kisqali-hoidon ja aromataasinestäjän yhdistelmää (6 potilaalla ALAT- tai ASAT-arvo korjautui normaaliksi 65–303 päivän kuluessa Kisqali-hoidon lopettamisesta).

Maksa- ja sappitoksisuustapahtumien ilmoitettiin johtaneen hoidon tauottamiseen 12,4 %:lla Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneista, varhaisvaiheen rintasyöpää sairastaneista potilaista. Syynä oli lähinnä ALAT-arvon nousu (10,1 %) ja/tai ASAT-arvon nousu (6,8 %). Maksa- ja sappitoksisuustapahtumien ilmoitettiin johtaneen annosmuutokseen 2,6 %:lla Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneista potilaista. Syynä oli lähinnä ALAT-arvon nousu (1,9 %) ja/tai ASAT-arvon nousu (0,6 %). 8,9 % potilaista lopetti Kisqali-hoidon maksan toimintakoearvojen poikkeavuuksien vuoksi ja 0,1 % maksatoksisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla 80,9 % (165/204) asteen 3 tai 4 ALAT- tai ASAT-nousutapahtumista tapahtui ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ALAT/ASAT-arvojen nousun alkamiseen oli Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla 2,8 kk. Mediaaniaika tilan korjautumiseen (normaaliksi tai asteen ≤ 2 tasolle) oli Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla 0,7 kk.

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla maksa- ja sappitoksisuustapahtumia esiintyi yleisemmin Kisqali-hoitoa saaneilla lääkeyhdistelmästä riippumatta (27,3 %) kuin lumelääkettä saaneilla lääkeyhdistelmästä riippumatta (19,6 %), ja Kisqali-hoitoa saaneilla (kaikki lääkeyhdistelmät) ilmoitettiin enemmän asteen 3/4 haittatapahtumia (13,2 % vs. 6,1 %). Asteen 3 tai 4 ALAT-arvojen nousua todettiin Kisqali-ryhmässä 11,2 %:lla ja lumelääkeryhmässä 1,7 %:lla ja vastaavaa ASAT-arvojen nousua taas 7,8 %:lla ja 2,1 %:lla. ALAT- tai ASAT-arvon nousua yli 3 kertaa viitealueen ylärajan suuruiseksi ja samanaikaista kokonaisbilirubiiniarvon nousua yli 2 kertaa viitealueen ylärajan suuruiseksi tilanteessa, jossa AFOS-arvo oli normaali eikä potilaalla ollut kolestaasia, todettiin 6 potilaalla (4 potilaalla A2301-tutkimuksessa [MONALEESA-2]), joiden arvot korjautuivat normaaleiksi 154 päivän kuluessa Kisqali-hoidon lopettamisesta, ja F2301-tutkimuksessa [MONALEESA-3] 2 potilaalla, joiden arvot korjautuivat normaaleiksi 121 ja 532 päivän kuluessa Kisqali-hoidon lopettamisesta). E2301-tutkimuksessa (MONALEESA-7) ei ilmoitettu yhtään tällaista tapausta.

Maksa- ja sappitoksisuustapahtumien ilmoitettiin johtaneen hoidon tauottamiseen ja/tai annosmuutokseen 12,3 %:lla Kisqali-valmistetta minkä tahansa lääkeyhdistelmän osana saaneista, edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastaneista potilaista. Syynä oli lähinnä ALAT-arvon nousu (7,9 %) ja/tai ASAT-arvon nousu (7,3 %). 2,4 % potilaista lopetti Kisqali-hoidon (kaikki lääkeyhdistelmät) maksan toimintakoearvojen poikkeavuuksien vuoksi ja 0,3 % maksatoksisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla 70,9 % (90/127) asteen 3 tai 4 ALAT- tai ASAT-nousutapahtumista tapahtui ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ALAT/ASAT-arvojen nousun alkamiseen oli Kisqali-hoitoa saaneilla (kaikki lääkeyhdistelmät) 92 vrk. Mediaaniaika tilan korjautumiseen (normaaliksi tai asteen ≤ 2 tasolle) oli Kisqali-hoitoa saaneilla (kaikki lääkeyhdistelmät) 21 vrk.

QT-ajan piteneminen
Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla 5,3 %:lla Kisqalia ja aromataasinestäjää saaneista potilaista ja 1,4 %:lla pelkkää aromataasinestäjää saaneista potilaista ilmoitettiin QT-ajan pitenemistapahtumia. Kisqalia ja aromataasinestäjää saaneiden potilaiden QT-ajan pitenemistapahtumat olivat pääasiassa QT-ajan pitenemisiä EKG-tutkimuksessa (4,3 %). QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa oli ainoa Kisqali-hoidon vahvistettu haittavaikutus. QT-ajan pitenemisen EKG-tutkimuksessa ja pyörtymisen ilmoitettiin johtaneen hoidon tauottamiseen 1,1 %:lla Kisqalia saaneista potilaista. QT-ajan pitenemisen EKG-tutkimuksessa ilmoitettiin johtaneen annosmuutokseen 0,1 %:lla Kisqalia saaneista potilaista.

EKG-löydösten keskitetyssä analyysissä todettiin, että 10 potilaalla (0,4 %) Kisqalia ja aromataasinestäjää saaneista ja 4 potilaalla (0,2 %) pelkkää aromataasinestäjää saaneista esiintyi QTcF-ajan pitenemistä > 480 ms:n pituiseksi vähintään kerran lähtötilanteen jälkeen. Kisqalia ja aromataasinestäjää saaneilla potilailla, joiden QTcF-aika piteni > 480 ms:n pituiseksi, mediaaniaika tilanteen alkamiseen oli 15 vrk. Muutokset korjautuivat, kun hoito tauotettiin ja/tai annosta pienennettiin. Kisqalia ja aromataasinestäjää saaneista 19 potilaalla (0,8 %) todettiin QTcF-ajan muutos > 60 ms lähtötilanteesta ja 3 potilaalla (0,1 %) lähtötilanteen jälkeinen QTcF-aika > 500 ms.

E2301-tutkimuksessa (MONALEESA-7) edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla QTcF-ajan havaittu keskipitenemä lähtötilanteesta oli noin 10 ms pidempi tamoksifeeni- ja lumelääkeryhmässä kuin ei-steroidista aromataasinestäjää ja lumelääkettä saaneilla. Tämä viittaa siihen, että pelkällä tamoksifeenilla oli QTcF-aikaa pidentävä vaikutus. Tämä voi osaltaan selittää Kisqali- ja tamoksifeeniryhmässä todettuja QTcF-arvoja. Lumelääkeryhmässä QTcF-aika pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta todettiin tamoksifeenia saaneessa ryhmässä 6/90 potilaalla (6,7 %), mutta ei yhdelläkään ei-steroidista aromataasinestäjää saaneella potilaalla (ks. kohta 5.2). QTcF-välin pitenemistä > 60 ms lähtötilanteesta todettiin Kisqali- ja tamoksifeenihoitoa saaneessa ryhmässä 14/87 potilaalla (16,1 %) ja Kisqali-valmistetta ja ei-steroidista aromataasinestäjää saaneessa ryhmässä 18/245 potilaalla (7,3 %). Kisqali-valmisteen ja tamoksifeenin yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 5.1).

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla 9,3 %:lla Kisqalia ja aromataasinestäjää tai fulvestranttia saaneiden ryhmien potilaista ja 3,5 %:lla lumelääkettä ja aromataasinestäjää tai fulvestranttia saaneista potilaista oli vähintään yksi QT-ajan pitenemistapahtuma (joita olivat QT-ajan piteneminen EKG-tutkimuksessa sekä pyörtyminen). EKG-löydösten arvioinnissa todettiin, että 15 potilaalla (1,4 %) QTcF-aika piteni lähtötilanteen jälkeen > 500 ms:n pituiseksi ja 61 potilaan (5,8 %) QTcF-ajat pitenivät lähtötilanteesta> 60 ms. Yhtäkään kääntyvien kärkien takykardiatapausta ei ilmoitettu. QT-ajan pitenemisen EKG-tutkimuksessa tai pyörtymisen ilmoitettiin johtaneen hoidon tauottamiseen / annosmuutokseen 2,9 %:lla Kisqalia ja aromataasinestäjää tai fulvestranttia saaneista potilaista.

EKG-löydösten analyysissä todettiin, että 55 potilaalla (5,2 %) Kisqalia ja aromataasinestäjää tai fulvestranttia saaneista ja 12 potilaalla (1,5 %) lumelääkettä ja aromataasinestäjää tai fulvestranttia saaneista esiintyi QTcF-ajan pitenemistä > 480 ms:n pituiseksi vähintään kerran lähtötilanteen jälkeen. Potilailla, joiden QTcF-aika piteni > 480 ms:n pituiseksi, mediaaniaika tilanteen alkamiseen oli 15 vrk käytetystä lääkeyhdistelmästä riippumatta. Muutokset korjautuivat, kun hoito tauotettiin ja/tai annosta pienennettiin (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat
Ribosiklibihoitoa annettiin varhaisvaiheen rintasyöpää koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa 983 potilaalle, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 71 potilaalle, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Kyseiseen tutkimukseen ei otettu yhtään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (ks. kohta 5.1).

Ribosiklibihoitoa annettiin kolmessa edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää koskeneessa avaintutkimuksessa 341 potilaalle, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 97 potilaalle, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Kyseisiin tutkimuksiin ei otettu yhtään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (ks. kohta 5.1). Munuaisten vajaatoiminnan lähtötilanteen

vaikeusasteen ja hoidonaikaisten veren kreatiniinipitoisuuksien välillä havaittiin korrelaatio. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla havaittiin QT-ajan pitenemisen ja trombosytopenian esiintymistiheyksien vähäistä lisääntymistä. Suositukset näihin haittoihin liittyvästä seurannasta ja annoksen muuttamisesta, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Raportoiduista Kisqali-yliannostustapauksista on vain rajallisesti kokemusta. Yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä oireita kuten pahoinvointia ja oksentelua. Lisäksi voi esiintyä hematologista toksisuutta (esim. neutropenia, trombosytopenia) ja mahdollista QTc-ajan pitenemistä. Kaikissa yliannostustapauksissa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukihoitoihin tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EF02

Vaikutusmekanismi

Ribosiklibi on selektiivinen sykliinistä riippuvaisten kinaasien (CDK) 4 ja 6 estäjä, jonka CDK4:n 50 %:n estopitoisuus (IC_{50}) on biokemiallisissa testeissä 0,01 µM (4,3 ng/ml) ja CKD6:n IC_{50}-arvo 0,039 µM (16,9 ng/ml). Nämä kinaasit aktivoituvat D-sykliinien sitoutumisen yhteydessä, ja niillä on keskeisen tärkeä asema solusyklin etenemiseen ja solujen proliferaatioon johtavissa signalointi-reiteissä. Sykliini D-CDK4/6-kompleksi säätelee solusyklin etenemistä retinoblastoomaproteiinin (pRb) fosforylaation kautta.

In vitro -tutkimuksissa rintasyövästä johdetuilla malleilla ribosiklibi vähensi pRb:n fosforylaatiota, mikä johti solusyklin pysähtymiseen G1-vaiheessa, solujen proliferaation vähenemiseen ja senesenttiin fenotyyppiin. *In vivo* yksilääkehoito ribosiklibilla johti kasvaimen regressioon, joka korreloi pRb:n fosforylaation eston kanssa.

Potilasperäisen estrogeenireseptoripositiivisen rintasyövän ksenografttimallissa toteutetuissa *in vivo* -tutkimuksissa ribosiklibin ja antiestrogeenien (ts. letrotsolin) yhdistelmät estivät tehokkaammin kasvaimen kasvua ja johtivat kasvaimen pitkäkestoiseen regressioon sekä pidensivät kasvaimen uudelleenkasvuun kuluvaa aikaa lääkityksen päättymisen jälkeen, kun niitä verrattiin kummankin lääkkeen käyttöön erikseen. Potilaille annetulla ribosiklibilla voi olla myös immunomodulaatiovaikutus, jolloin se pienentää säätelijä-T-solujen määrää ja CD3+-T-solujen suhteellista määrää. Ribosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmän tehoa kasvaimiin arvioitiin myös *in vivo* immuunipuutteisilla hiirillä, joilla oli ihmisen estrogeenireseptoripositiivisen rintasyövän ZR751-ksenografteja. Tämä fulvestranttia sisältänyt yhdistelmähoito esti kasvainten kasvun täysin.

Kun ribosiklibia testattiin useissa rintasyövän solulinjoissa, joiden ER-status tiedettiin, se osoittautui tehokkaammaksi ER-positiivisten kuin ER-negatiivisten rintasyöpäsolulinjojen hoidossa. Tähän mennessä prekliinisillä malleilla testattaessa, ribosiklibin aktiviteettiin vaadittiin intakti pRb.

Sydämen elektrofysiologia
Ribosiklibin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin ottamalla pitkälle edennyttä syöpää sairastavilta tutkittavilta kolme peräkkäistä EKG-käyrää kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa. Farmakokinetiikan-farmakodynamiikan analyysiin otettiin yhteensä 997 potilasta, jotka saivat ribosiklibihoitoa 50–1 200 mg:n annoksilla. Analyysin tulokset viittasivat siihen, että ribosiklibi pidentää QTc-aikaa pitoisuuksista riippuvaisesti.

Edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla QTcF-ajan arvioitu keskimuutos lähtötilanteesta oli 600 mg:n Kisqali-annoksia käytettäessä ja vakaan tilan geometrisen C_{max}-keskipitoisuuden yhteydessä 22,0 ms (90 % luottamusväli (lv) 20,56; 23,44), kun samanaikaisesti annettiin ei-steroidista aromataasinestäjää, ja 23,7 ms (90 % lv 22,31; 25,08), kun samanaikaisesti annettiin fulvestranttia; vastaavien Kisqali-annosten anto yhdessä tamoksifeenin kanssa johti 34,7 ms:n QTcF-ajan arvioituun keskimuutokseen lähtötilanteesta (90 % lv 31,64; 37,78) (ks. kohta 4.4).

Varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla QTc-aika pitenee samalla pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. Arvioidun QTcF-ajan keskimääräisen muutoksen lähtötilanteesta arvioidaan olevan Kisqali 400 mg -hoitoa saavilla, varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla pienempi kuin Kisqali 600 mg -hoitoa saavilla, edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Varhaisvaiheen rintasyöpä
CLEE011O12301C-tutkimus (NATALEE)
Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän (letrotsoli tai anastrotsoli) yhdistelmää verrattiin pelkkään aromataasinestäjään satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa miehillä ja pre- ja postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli suuren uusiutumisriskin hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä. Syövän anatomisen levinneisyysasteen oli oltava II tai III riippumatta imusolmukestatuksesta. Syövän vaaditut ominaisuudet olivat:

- anatominen levinneisyysaste IIB–III tai
- anatominen levinneisyysaste IIA ja joko
  - imusolmukestatus positiivinen tai
  - imusolmukestatus negatiivinen ja
    - histologinen gradus 3 tai
    - histologinen gradus 2, jos jompikumpi seuraavista kriteereistä täyttyi:
      - Ki67 ≥ 20 %
      - suuri riski geeniprofilointitestauksen mukaan.

Miehet ja premenopausaaliset naiset saivat myös gosereliinia. NATALEE-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli TNM-kriteerien mukaan arvioituna imusolmukkeisiin levinnyt tauti; tai ei leviämistä imusolmukkeisiin ja joko kasvaimen koko > 5 cm tai kasvaimen koko 2–5 cm ja histologisesti joko gradus 2 (ja genomin perusteella suuri riski tai Ki67 ≥ 20 %) tai gradus 3.

Yhteensä 5 101 potilasta (joista 20 miehiä) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 400 mg:n Kisqali-annosten ja aromataasinestäjän yhdistelmää (n = 2 549) tai pelkkää aromataasinestäjää (n = 2 552). Hoitoon satunnaistaminen stratifioitiin seuraavien tekijöiden mukaan: anatominen levinneisyysaste (ryhmä II [n = 2 154 (42,2 %)] vs. ryhmä III [n = 2 947 (57,8 %)]), aiempi hoito (neoadjuvantti-/adjuvanttisolunsalpaajahoito: kyllä [n = 4 432 (86,9 %)] vs. ei [n = 669 (13,1 %)]), vaihdevuosistatus (miehet ja premenopausaaliset naiset [n = 2 253 (44,2 %)] vs. postmenopausaaliset naiset [n = 2 848 (55,8 %)]), maantieteellinen alue (Pohjois-Amerikka/Länsi-Eurooppa/Oseania [n = 3 128 (61,3 %)] vs. muu maailma [n = 1 973 (38,7 %)]). Potilaille annettiin suun kautta 400 mg Kisqalia kerran vuorokaudessa 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen pidettiin 7 päivän tauko, sekä 2,5 mg letrotsolia tai 1 mg anastrotsolia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan. Gosereliinia annettiin 3,6 mg:n annos ihon alle injektoitavana implantaattina kunkin 28-päiväisen hoitojakson päivänä 1. Kisqali-hoitoa jatkettiin 3 vuoden ajan satunnaistamispäivästä (noin 39 hoitojakson ajan).

Tutkimukseen otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 52 v (vaihteluväli 24–90). Potilaista 15,2 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia, ja 123 potilasta (2,4 %) oli 75-vuotiaita ja vanhempia. Mukana oli valkoihoisia (73,4 %), aasialaisia (13,2 %) ja mustia tai afrikkalaistaustaisia amerikkalaisia (1,7 %) potilaita. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Kaiken kaikkiaan 88,2 % potilaista oli saanut solunsalpaajahoitoa neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona ja 71,6 % oli saanut endokriinista hoitoa neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona tutkimukseenottoa edeltäneiden 12 kk:n aikana.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli invasiivisen syövän suhteen tautivapaa elossaolo (invasive disease-free survival, iDFS). Sen määritelmänä oli aika, joka kului satunnaistamisesta jonkin seuraavista ensimmäiseen esiintymiseen: invasiivisen rintasyövän paikallinen uusiutuminen, invasiivisen rintasyövän alueellinen uusiutuminen, etäpesäkkeinen uusiutuminen, mistä tahansa syystä johtuva kuolema, kontralateraalinen invasiivinen rintasyöpä tai toinen primaarinen invasiivinen syöpä, joka oli muu kuin rintasyöpä (lukuun ottamatta ihon tyvisolusyöpää ja levyepiteelikarsinoomaa).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin primaarianalyysissa (tiedonkeruun katkaisupäivä 11.1.2023). Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla potilailla todettiin iDFS-ajassa tilastollisesti merkitsevä kohenema (riskitiheyssuhde 0,748; 95 % lv 0,618; 0,906; yksitahoisen stratifioidun log-rank-testin p-arvo 0,0014) verrattuna pelkkää aromataasinestäjää saaneisiin. Anatomisen levinneisyysasteen, vaihdevuosistatuksen, maantieteellisen alueen, imusolmukestatuksen, iän, etnisen taustan ja aiempien adjuvantti-/neoadjuvanttikemoterapia- tai hormonihoitojen alaryhmissä havaittiin kaikissa johdonmukaisia tuloksia.

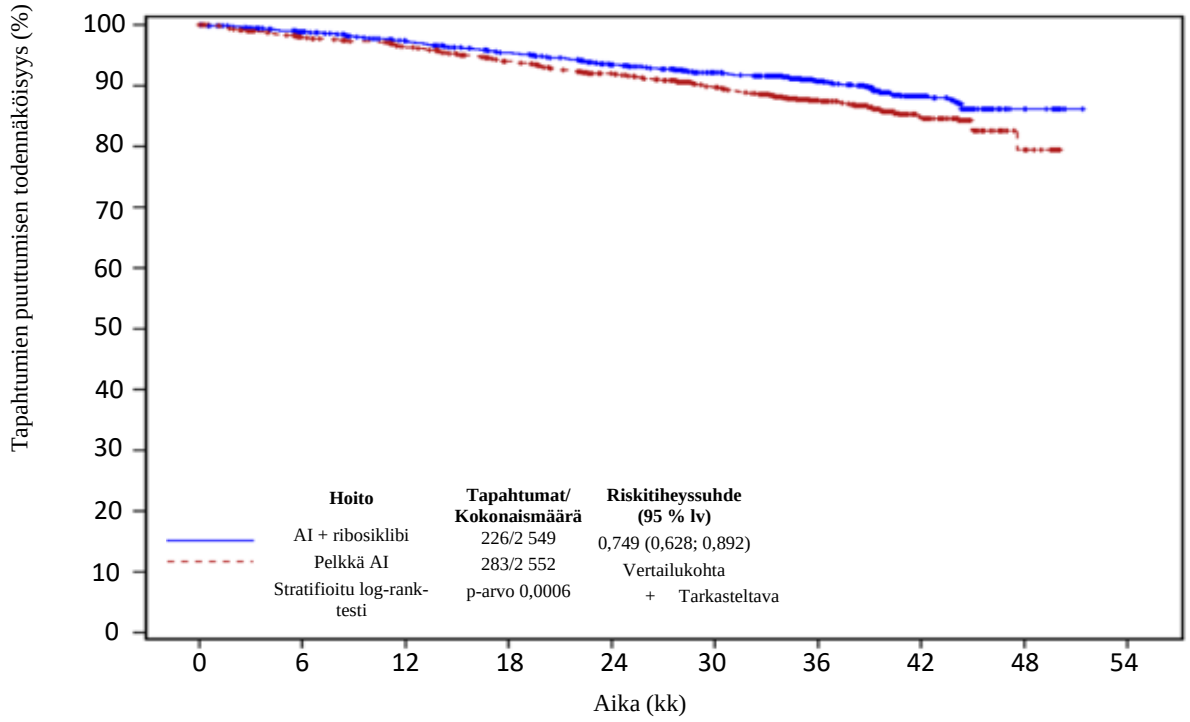
Myöhemmän analyysin (tiedonkeruun katkaisupäivä 21.7.2023) tiedoista esitetään yhteenveto taulukossa 8; iDFS-ajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 1. Tutkimusryhmien yhdistetty hoidon keston mediaani lopullisen iDFS-analyysin ajankohtana oli noin 30 kk ja iDFS-seurannan mediaanikesto oli 33,3 kk. Kokonaiselossaolon (OS) tiedot eivät ole valmiit. Yhteensä 172 potilasta (3,5 %) oli kuollut (ribosiklibia saaneista 83/2 525 ja pelkkää aromataasinestäjää saaneista 89/2 442; riskitiheyssuhde 0,892; 95 % lv 0,661; 1,203).

Taulukko 8 NATALEE – Hoidon tehoa kuvaavat tulokset (iDFS) tutkijan arvion mukaan (koko analyysipopulaatio) (tiedonkeruun katkaisupäivä 21.7.2023)

	Kisqali + aromataasinestäjä* N = 2 549	**Aromataasinestäjä N = 2 552**
Invasiivisen syövän suhteen tautivapaa elossaolo (iDFS[a])		
Tapahtuman kokeneiden potilaiden määrä (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-arvo[b]	0,0006	
iDFS 36 kk:n kohdalla (%, 95 % lv)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)

Lv = luottamusväli; N = potilasmäärä.
[a] iDFS:n määritelmänä oli aika, joka kului satunnaistamisesta jonkin seuraavista ensimmäiseen esiintymiseen: invasiivisen rintasyövän paikallinen uusiutuminen, invasiivisen rintasyövän alueellinen uusiutuminen, etäpesäkkeinen uusiutuminen, mistä tahansa syystä johtuva kuolema, kontralateraalinen invasiivinen rintasyöpä tai toinen primaarinen invasiivinen syöpä, joka oli muu kuin rintasyöpä (lukuun ottamatta ihon tyvisolusyöpää ja levyepiteelikarsinoomaa).
[b] Nimellinen p-arvo perustuu yksitahoiseen stratifioituun log-rank-testiin.
* Letrotsoli tai anastrotsoli

Kuva 1 NATALEE – iDFS-ajan Kaplan–Meier-kuvio tutkijan arvion mukaan (tiedonkeruun katkaisupäivä 21.7.2023)



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

AI = aromataasinestäjä (letrotsoli tai anastrotsoli).
Stratifioidusta log-rank-testistä saatu p-arvo on yksitahoinen.

Levinneen syövän suhteen tautivapaan elossaolon (distant disease-free survival, DDFS) tapahtumia oli Kisqali-valmisteen ja aromataasinestäjän yhdistelmää saaneilla 204 (8,0 %) ja pelkkää aromataasinestäjää saaneilla 256 (10 %) (riskitiheyssuhde 0,749, 95 % lv: 0,623; 0,900).

Edennyt rintasyöpä
CLEE011A2301-tutkimus (MONALEESA-2)
Kisqalin ja letrotsolin yhdistelmää verrattiin pelkkään letrotsoliin satunnaistetussa, kaksois-sokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa post-menopausaalisilla naisilla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen, pitkälle edennyt rintasyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa pitkälle edenneeseen tautiin.

Yhteensä 668 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 600 mg:n Kisqali-annosten ja letrotsolin yhdistelmää (n = 334) tai lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmää (n = 334). Heidät stratifioitiin maksa- ja/tai keuhkometastaasien suhteen (Kyllä [n = 292 (44 %)]) vs. Ei [n = 376 (56 %)]). Ryhmien demografiset tiedot ja taudin lähtötilannetiedot olivat tasapainossa ja verrattavissa. Potilaille annettiin suun kautta 600 mg/vrk Kisqalia 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen pidettiin 7 päivän tauko, sekä 2,5 mg letrotsolia kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan. Potilaat eivät saaneet siirtyä lumelääkeryhmästä Kisqali-ryhmään tutkimuksen aikana eivätkä taudin etenemisen jälkeen.

Tutkimukseen otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 62 v (vaihteluväli 23–91). 44,2 % potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia, ja 69 potilasta oli yli 75-vuotiaita. Mukana oli valkoihoisia (82,2 %), aasialaisia (7,6 %) ja mustia (2,5 %) potilaita. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Kisqali-ryhmässä 46,6 % potilaista oli saanut solunsalpaajahoitoa neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona ja 51,3 % oli saanut hormonitoimintaa estävää hoitoa neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona ennen tutkimukseenottoa. 34,1 % potilaista oli *de novo* -potilaita. 22,0 %:lla potilaista oli tautimuutoksia vain luustossa, ja 58,8 %:lla oli viskeraalinen tauti. Jos potilas oli saanut aiemmin anastrotsolia tai letrotsolia (neo)adjuvanttihoitona, tämän hoidon päättymisestä oli tullut kulua vähintään 12 kk ennen tutkimukseen satunnaistamista.

Ensisijainen analyysi
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin suunnitellussa välianalyysissä, joka tehtiin, kun 80 % tavoitelluista RECIST v 1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) mukaisista etenemättömyysajan tapahtumista (PFS) oli havaittu. Tapahtumat perustuivat tutkijan arvioon koko populaatiossa (kaikkien satunnaistettujen potilaiden joukossa), ja ne vahvistettiin tekemällä sokkoutettu, riippumaton keskitetty radiologinen arviointi.

Hoidon tehoa kuvaavat tulokset osoittivat Kisqali- ja letrotsolihoitoa saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevän etenemättömyysajan (PFS) parantumisen verrattuna lumelääke- ja letrotsolihoitoa saaneisiin koko analyysipopulaatiossa (riskitiheyssuhde 0,556; 95 % lv 0,429; 0,720, yksitahoisen stratifioidun log-rank-testin p-arvo 0,00000329). Hoitovaikutus oli kliinisesti merkittävä.

Yleisen terveydentilan / elämänlaadun tiedoissa ei todettu merkittävää eroa Kisqali- ja letrotsoliryhmän ja lumelääke- ja letrotsoliryhmän välillä.

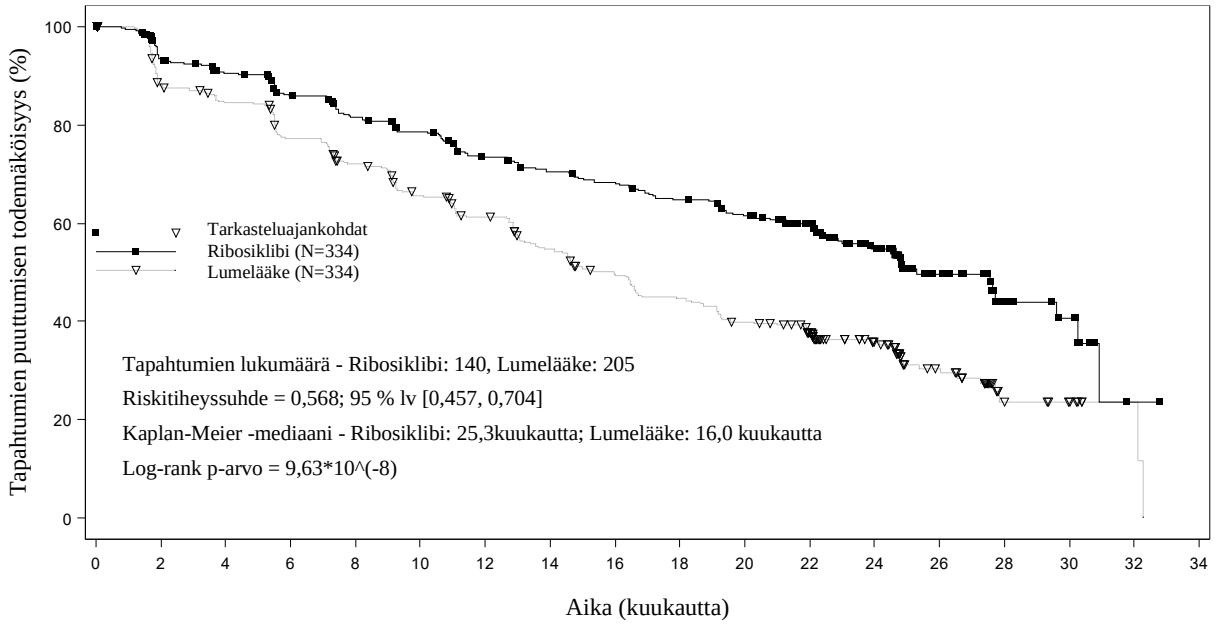
Taulukoissa 9 ja 10 esitetään tuoreemmat, päivitetyt tehotiedot (tiedonkeruun katkaisupäivä 2.1.2017).

PFS-ajan mediaani oli ribosiklibi- ja letrotsoliryhmässä 25,3 kk (95 % lv 23,0; 30,3) ja lumelääke- ja letrotsoliryhmässä 16,0 kk (95 % lv 13,4; 18,2). Ribosiklibi- ja letrotsoliryhmässä 54,7 %:lla potilaista arvioitiin, että tauti ei ollut edennyt 24 kk kohdalla; lumelääke- ja letrotsoliryhmässä vastaava osuus oli 35,9 %.

Taulukko 9 MONALEESA-2 – Hoidon tehoa kuvaavat tulokset (etenemättömyysaika) tutkijan radiologisen arvion mukaan (tiedonkeruun katkaisupäivä 2.1.2017)

	Päivitetty analyysi	
	Kisqali + letrotsoli **N = 334**	**Lumelääke + letrotsoli** **N = 334**
Etenemättömyysaika		
Etenemättömyysajan mediaani [kk] (95 % lv)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-arvo[a]	$9{,}63\times10^{-8}$	
Lv = luottamusväli; N = potilasmäärä [a] p-arvo perustuu yksitahoiseen stratifioituun log-rank-testiin.		

Kuva 2 MONALEESA-2 – Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-kaavio tutkijan arvion mukaan (tiedonkeruun katkaisupäivä 2.1.2017)



Riskin piiriin vielä kuuluvien potilaiden lukumäärä

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

Hoitovaikutuksen sisäisen johdonmukaisuuden selvittämiseksi aineistosta tehtiin useita etukäteen määriteltyjä etenemättömyysajan alaryhmäanalyysejä ennusteeseen vaikuttavien tekijöiden ja lähtötasotietojen pohjalta. Alaryhmien määrittelyperusteena olivat ikä, etninen tausta, aiempi adjuvantti- tai neoadjuvanttisolunsalpaajahoito tai hormonaalinen hoito, maksa- ja/tai keuhkoaffisio ja pelkkiä luustomuutoksia aiheuttanut etäpesäkkeinen tauti. Kaikissa eri alaryhmissä todettiin, että taudin etenemisen tai kuoleman riski oli Kisqali-letrotsoliryhmässä pienempi. Tämä oli ilmeistä potilailla, joilla oli maksa- ja/tai keuhkoetäpesäkkeitä (HR 0,561 [95 % lv 0,424; 0,743], etenemättömyysajan mediaani [mPFS] 24,8 kk ribosiklibi- ja letrotsoliryhmässä vs. 13,4 kk pelkkää letrotsolia saaneilla), ja potilailla, joilla ei ollut maksa- ja/tai keuhkoetäpesäkkeitä (HR 0,597 [95 % lv 0,426; 0,837], mPFS 27,6 kk Kisqali- ja letrotsoliryhmässä vs. 18,2 kk pelkkää letrotsolia saaneilla).

Kokonaisvasteprosentteja ja kliinisiä hyötyprosentteja koskevat päivitetyt tulokset esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10 MONALEESA-2 – Tutkimuksen hoidon tehoa kuvaavat tulokset (kokonaisvasteprosentti, kliininen hyötyprosentti) tutkijan arvion mukaan (tiedonkeruun katkaisupäivä 2.1.2017)

Analyysi	**Kisqali plus letrotsoli (%, 95 % lv)**	**Lumelääke plus letrotsoli (%, 95 % lv)**	**p-arvo[c]**
Koko analyysi-populaatio	**N = 334**	**N = 334**	
Kokonaisvasteprosentti[a]	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9{,}18 \times 10^{-5}$
Kliininen hyötyprosentti[b]	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Potilaat, joiden tauti oli mitattavissa	**n = 257**	**n = 245**	
Kokonaisvasteprosentti[a]	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7, 44,9)	$2{,}54 \times 10^{-4}$
Kliininen hyötyprosentti[b]	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

a Kokonaisvasteprosentti (ORR) = täydellisen vasteen + osittaisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus
b Kliininen hyötyprosentti (CBR) = täydellisen vasteen + osittaisen vasteen (+ taudin etenemisen pysähtymisen tai epätäydellisen vasteen / ≥ 24 viikon pituisen taudin etenemättömyyden) saavuttaneiden potilaiden osuus
[c] p-arvot perustuvat yksitahoiseen Cochran–Mantel–Haenszelin khiin neliötestiin

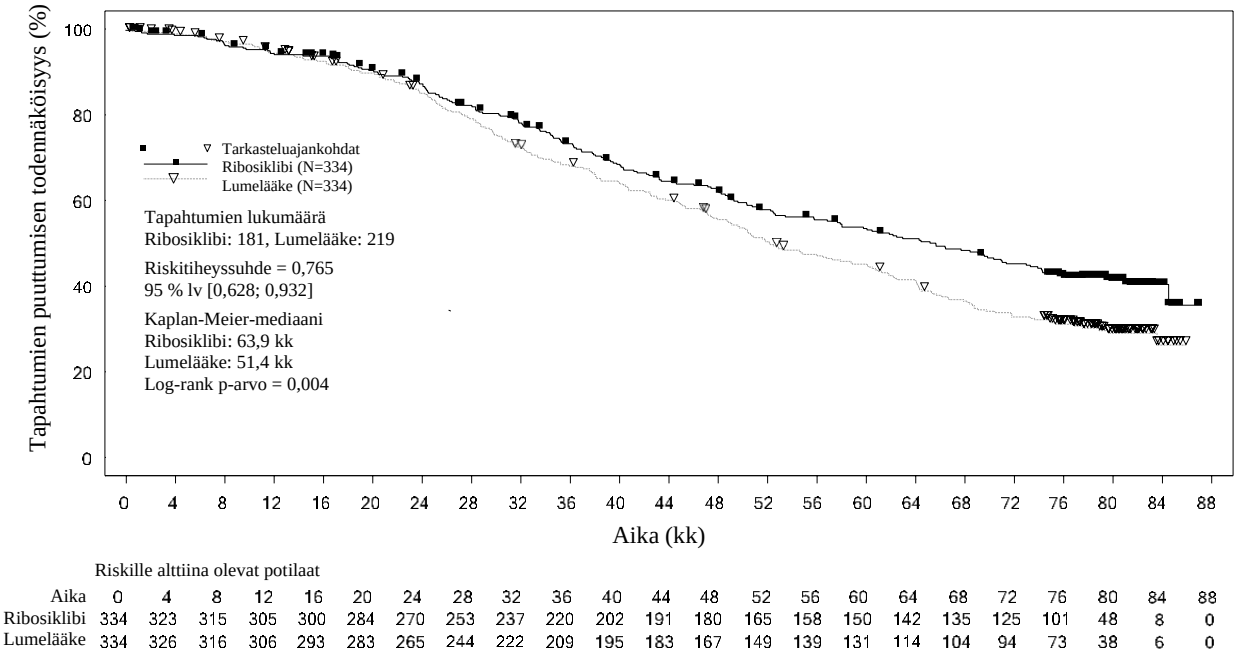
Lopullinen kokonaiselossaoloaika-analyysi
Lopullisen kokonaiselossaoloaika-analyysin tulokset koko tutkimuspopulaatiosta esitetään taulukossa 11 ja kuvassa 3.

Taulukko 11 MONALEESA-2 – Tehotulokset (OS) (tiedonkeruun katkaisupäivä 10.6.2021)

Kokonaiselossaoloaika, koko tutkimuspopulaatio	**Kisqali plus letrotsoli N = 334**	**Lumelääke plus letrotsoli N = 334**
Tapahtumien määrä – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Mediaani OS [kuukautta] (95 % lv)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Riskitiheyssuhde[a] (95 % lv)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-arvo[b]	0,004	
OS tapahtumien puuttumisen osuus, (%) (95 % lv)		
24 kuukautta	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 kuukautta	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 kuukautta	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

lv=luottamusväli
[a] Riskitiheyssuhde perustuu stratifioituun Coxin suhteellisten riskitiheyksien malliin
[b] p-arvo perustuu 1-tahoiseen log-rank-testiin (p< 0,0219 tehon paremmuuden raja-arvo). Stratifiointitekijöitä olivat keuhko- ja/tai maksaetäpesäkkeiden tila IRT-järjestelmän mukaan

Kuva 3 MONALEESA-2 – Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvio koko populaatiossa (tiedonkeruun katkaisupäivä 10.6.2021)



Riskille alttiina olevat potilaat

Aika	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88
Ribosiklibi	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142	135	125	101	48	8	0
Lumelääke	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114	104	94	73	38	6	0

Log-rank testin ja Coxin suhteellisten riskitiheyksien mallin stratifiointitekijöitä olivat keuhko- ja/tai maksaetäpesäkkeet IRT-järjestelmän mukaan.
Yksitahoinen p-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin.

CLEE011E2301-tutkimus (MONALEESA-7)
Kisqali-valmistetta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa pre- ja perimenopausaalisilla naisilla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen pitkälle edennyt rintasyöpä. Tutkimuksessa Kisqali-valmistetta annettiin yhdessä ei-steroidisen aromataasinestäjän tai tamoksifeenin sekä gosereliinin kanssa ja tätä yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja ei-steroidisen aromataasinestäjän tai tamoksifeenin sekä gosereliinin yhdistelmään. MONALEESA-7-tutkimuksen potilaat eivät olleet saaneet aiemmin endokriinista hoitoa pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon.

Yhteensä 672 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Kisqali-valmistetta (600 mg) ja ei-steroidista aromataasinestäjää / tamoksifeenia sekä gosereliinia (n = 335) tai lumelääkettä ja ei-steroidista aromataasinestäjää / tamoksifeenia sekä gosereliinia (n = 337). Stratifiointitekijöinä olivat maksa- ja/tai keuhkoetäpesäkkeet (Kyllä [n = 344 (51,2 %)] vs. Ei [n = 328 (48,8 %)]), aiempi solunsalpaajahoito pitkälle edenneen taudin hoitoon (Kyllä [n = 120 (17,9 %)] vs. Ei [n = 552 (82,1 %)]) ja yhdistelmässä käytetty endokriininen hoito (ei-steroidinen aromataasinestäjä ja gosereliini [n = 493 (73,4 %)] vs. tamoksifeeni ja gosereliini [n = 179 (26,6 %)]). Tutkimusryhmien demografiset tiedot ja taudin lähtötilannetiedot olivat tasapainossa ja vertailukelpoiset. Kisqali-valmistetta annettiin suun kautta 600 mg:n vuorokausiannoksina 21 perättäisen päivän ajan, minkä jälkeen pidettiin 7 päivän pituinen hoitotauko. Samanaikaisesti annettiin ei-steroidista aromataasinestäjää (letrotsoli, 2,5 mg, tai anastrotsoli, 1 mg) tai tamoksifeenia (20 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan ja gosereliinia (3,6 mg) ihon alle 28 päivän välein, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta. Potilaiden siirtyminen lumelääkeryhmästä Kisqali-ryhmään ei ollut sallittua tutkimuksen aikana eikä taudin etenemisen jälkeen. Yhdistelmähoidon endokriinisten valmisteiden vaihtaminen ei myöskään ollut sallittua.

Tutkimukseen otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 44 v (vaihteluväli 25–58), ja 27,7 % potilaista oli alle 40-vuotiaita. Valtaosa mukaan otetuista potilaista oli valkoihoisia (57,7 %), aasialaisia (29,5 %) tai mustia (2,8 %), ja lähes kaikkien potilaiden (99,0 %) ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Ennen tutkimukseenottoa näistä 672 potilaasta 14 % oli saanut aiempaa solunsalpaajahoitoa etäpesäkkeisen taudin hoitoon, 32,6 % oli saanut solunsalpaajahoitoa

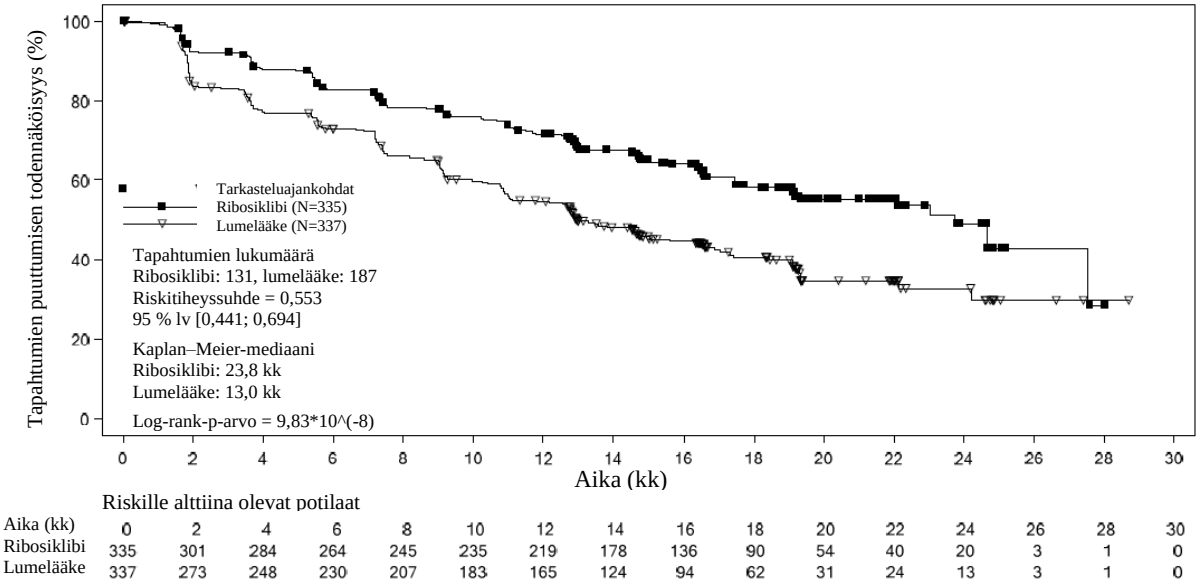
adjuvanttihoitona ja 18,0 % neoadjuvanttihoitona; 39,6 % oli saanut endokriinista hoitoa adjuvanttihoitona ja 0,7 % neoadjuvanttihoitona. E2301-tutkimuksessa 40,2 %:lla potilaista oli *de novo* etäpesäkkeinen tauti, 23,7 %:lla oli vain luustoa affisioiva tauti ja 56,7 %:lla oli viskeraalinen tauti.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin ensisijaisessa analyysissä, joka tehtiin, kun tutkimuksen koko analyysipopulaatiossa (kaikki satunnaistetut potilaat) oli tapahtunut 318 etenemättömyysaika- eli PFS-tapahtumaa tutkijan arvion mukaan RECIST v1.1 -kriteereillä arvioituna. Sokkoutettuun, riippumattomaan keskitettyyn radiologiseen arviointiin perustuvat PFS-tulokset tukivat ensisijaisia tehotuloksia. Ensisijaisen PFS-analyysin ajankohtana seurannan mediaanikesto oli 19,2 kk.

Koko tutkimuspopulaation tehotulokset osoittivat, että etenemättömyysaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Kisqali-valmistetta, ei-steroidista aromataasinestäjää / tamoksifeenia ja gosereliinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä, ei-steroidista aromataasinestäjää / tamoksifeenia ja gosereliinia saaneisiin (riskitiheyssuhde 0,553, 95 % lv 0,441; 0,694, 1-tahoisen stratifioidun log-rank-testin p-arvo 9,83 x 10^{-8}) ja yhdistelmällä oli kliinisesti merkittävä terapeuttinen vaikutus. Etenemättömyysajan mediaani oli 23,8 kk (95 % lv 19,2; ei arvioitavissa) Kisqali-valmistetta ja ei-steroidista aromataasinestäjää / tamoksifeenia sekä gosereliinia saaneilla potilailla ja 13,0 kk (95 % lv 11,0; 16,4) lumelääkettä, ei-steroidista aromataasinestäjää / tamoksifeenia ja gosereliinia saaneilla.

PFS-tulosten jakaumasta esitetään yhteenveto PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrässä kuvassa 4.

Kuva 4 MONALEESA-7 - Etenemättömyysajan Kaplan-Meier-kuvio koko populaatiossa tutkijan arvion mukaan



Riskille alttiina olevat potilaat

Aika (kk)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ribosiklibi	335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
Lumelääke	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

Sokkoutettuun, riippumattomaan keskitettyyn radiologiseen arviointiin perustuvat etenemättömyysaikatulokset sattumanvaraisesti valitusta osapopulaatiosta, johon kuului noin 40 % satunnaistetuista potilaista, tukivat tutkijan arvioon perustuvia ensisijaisia tehotuloksia (riskitiheyssuhde 0,427; 95 % lv 0,288; 0,633).

Ensisijaisen PFS-analyysin ajankohtana kokonaiselossaolon tiedot eivät olleet valmiit, ja kun tutkimuksessa oli tapahtunut 89 kuolemaa (13 %) (HR 0,916 [95 % lv 0,601; 1,396]).

Tutkijan arvioon perustuva RECIST v1.1 -kriteereillä arvioitu kokonaisvasteprosentti (ORR) oli Kisqali-ryhmässä suurempi (40,9 %; 95 % lv 35,6; 46,2) kuin lumelääkeryhmässä (29,7 %; 95 % lv

24,8; 34,6, p = 0,00098). Havaittu kliininen hyötyprosentti oli Kisqali-ryhmässä suurempi (79,1 %; 95 % lv 74,8; 83,5) kuin lumelääkeryhmässä (69,7 %; 95 % lv 64,8; 74,6, p = 0,002).

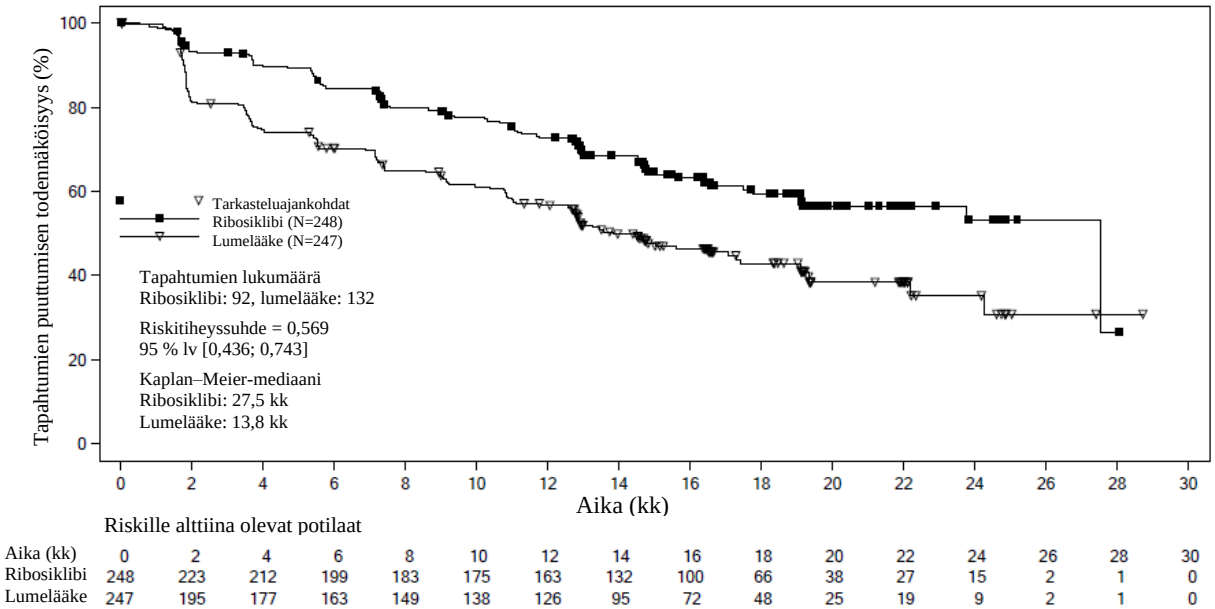
Ennalta määritellyssä 495 potilaan joukkoon perustuvassa alaryhmäanalyysissä potilailla, joille oli annettu Kisqali-valmistetta tai lumelääkettä yhdessä ei-steroidisen aromataasinestäjän ja gosereliinin kanssa, PFS-ajan mediaani oli 27,5 kk (95 % lv 19,1; ei arvioitavissa) Kisqali-valmistetta ja ei-steroidista aromataasinestäjää saaneessa alaryhmässä ja 13,8 kk (95 % lv 12,6; 17,4) lumelääkettä ja ei-steroidista aromataasinestäjää saaneessa alaryhmässä [HR: 0,569; 95 % lv 0,436; 0,743]. Tehotulosten yhteenveto esitetään taulukossa 12 ja PFS-ajan Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 5.

Taulukko 12 MONALEESA-7 - Tehotulokset (etenemättömyysaika) ei-steroidista aromataasinestäjää saaneilla potilailla

	Kisqali + ei-steroidinen aromataasinestäjä + gosereliini N = 248	**Lumelääke + ei-steroidinen aromataasinestäjä + gosereliini N = 247**
Etenemättömyysaika[a]		
Etenemättömyysajan mediaani [kk] (95% lv)	27,5 (19,1; ei arvioitavissa)	13,8 (12,6; 17,4)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,569 (0,436; 0,743)	

Lv = luottamusväli; N = potilasmäärä.
[a] Etenemättömyysaika perustuu tutkijan radiologiseen arvioon

Kuva 5 MONALEESA-7 – Tutkijan arvioon perustuva etenemättömyysajan Kaplan-Meier-kuvio ei-steroidista aromataasinestäjää saaneilla potilailla



Riskille alttiina olevat potilaat

Aika (kk)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ribosiklibi	248	223	212	199	183	175	163	132	100	66	38	27	15	2	1	0
Lumelääke	247	195	177	163	149	138	126	95	72	48	25	19	9	2	1	0

Tehotulokset eli tutkijan arvioon ja RECIST v1.1 -kriteereihin perustuvat kokonaisvasteprosentit ja kliiniset hyötyprosentit esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13 MONALEESA-7 - Tutkijan arvioon perustuvat tehotulokset (kokonaisvasteprosentti, kliininen hyötyprosentti) ei-steroidista aromataasinestäjää saaneilla potilailla

Analyysi	Kisqali + ei-steroidinen aromataasinestäjä + gosereliini (%, 95 % lv)	Lumelääke + ei-steroidinen aromataasinestäjä + gosereliini (%, 95 % lv)
Koko analyysipopulaatio	**N = 248**	**N = 247**
Kokonaisvasteprosentti[a]	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Kliininen hyötyprosentti[b]	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Potilaat, joiden tauti oli mitattavissa	**n = 192**	**n = 199**
Kokonaisvasteprosentti[a]	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Kliininen hyötyprosentti[b]	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)

[a] Kokonaisvasteprosentti: täydellisen vasteen + osittaisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus
[b] Kliininen hyötyprosentti: täydellisen vasteen + osittaisen vasteen (+ taudin etenemisen pysähtymisen tai ei-täydellisen vasteen / taudin etenemättömyyden ≥ 24 viikon ajalta) saavuttaneiden potilaiden osuus

Kisqali-valmistetta ja ei-steroidista aromataasinestäjää saaneen alaryhmän tulokset olivat johdonmukaiset eri alaryhmissä, joiden määrittelyperusteena olivat ikä, etninen tausta, aiemmat adjuvantti/neoadjuvanttisolunsalpaajahoidot tai hormonihoidot, maksa- ja/tai keuhkoaffisio ja luustoon rajoittunut etäpesäkkeinen tauti.

Tarkempi päivitys kokonaiselossaoloaikaa koskeviin tuloksiin (tiedonkeruun katkaisupäivä 30.11.2018) esitetään taulukossa 14 ja kuvissa 6 ja 7.

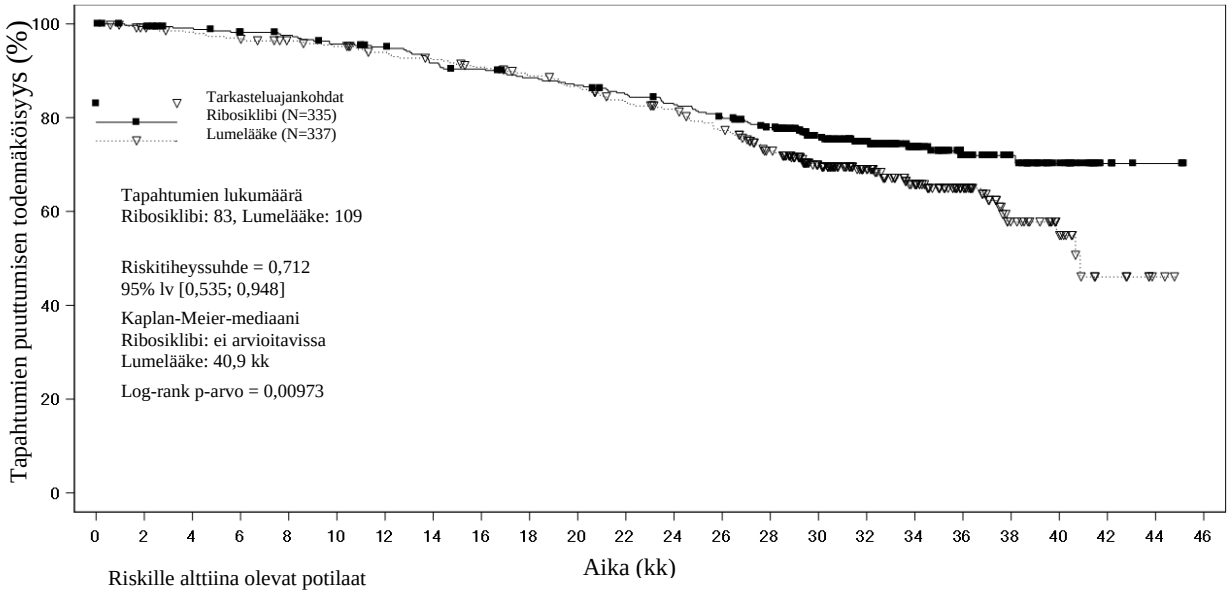
Toisessa kokonaiselossaoloaikaa koskevassa analyysissä saavutettiin tutkimuksen keskeinen toissijainen päätetapahtuma, joka osoitti kokonaiselossaoloajan paranevan tilastollisesti merkittävästi.

Taulukko 14 MONALEESA-7 – Tehotulokset (OS) (tiedonkeruun katkaisupäivä 30.11.2018)

	Päivitetty analyysi	
Kokonaiselossaoloaika, koko tutkimuspopulaatio	**Kisqali 600 mg N=335**	**Lumelääke N=337**
Tapahtumien määrä – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Mediaani OS [kuukautta] (95% lv)	Ei arvioitavissa (ei arvioitavissa; ei arvioitavissa)	40,9 (37,8; ei arvioitavissa)
Riskitiheyssuhde (95% Iv)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-arvo[a]	0,00973	
Kokonaiselossaoloaika, NSAI alaryhmä	**Kisqali 600 mg n = 248**	**Lumelääke n = 247**
Tapahtumien määrä – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Mediaani OS [kuukautta] (95% CI)	Ei arvioitavissa (ei arvioitavissa; ei arvioitavissa)	40,7 (37,4; ei arvioitavissa)
Riskitiheyssuhde (95% lv)	0,699 (0,501; 0,976)	

lv=luottamusväli, N=potilasmäärä;
[a]p-arvo perustuu 1-tahoiseen log-rank-testiin, jonka stratifiointitekijöitä olivat keuhko- ja/tai maksaetäpesäkkeet, aiempi solunsalpaajahoito pitkälle edenneen taudin hoitoon sekä yhdistelmässä käytetty IRT-järjestelmään (automaattinen satunnaistamis- ja logistiikkajärjestelmä) perustuva endokriininen hoito.

Kuva 6 MONALEESA-7 – Kokonaiselossaoloajan lopullisen analyysin Kaplan Meier-kaavio (tiedonkeruun katkaisupäivä 30.11.2018)

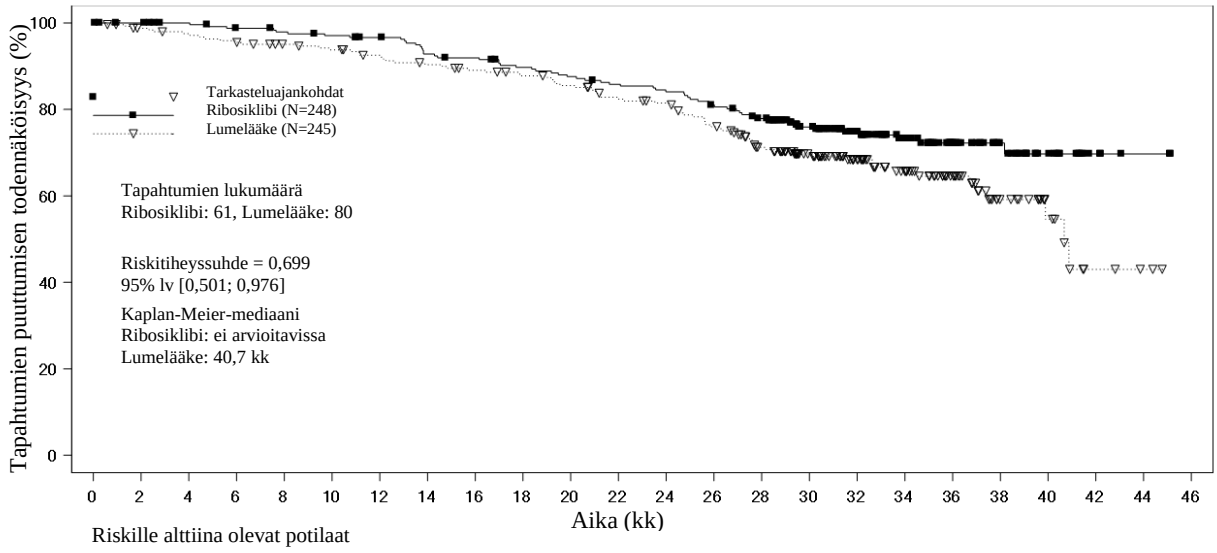


Riskille alttiina olevat potilaat

Aika (kk)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribosiklibi	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Lumelääke	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

Log-rank-testin ja Coxin mallin stratifiointitekijöitä olivat keuhko- ja/tai maksaetäpesäkkeet, aiempi solunsalpaajahoito pitkälle edenneen taudin hoitoon sekä yhdistelmässä käytetty IRT-järjestelmään perustuva endokriininen hoito.

Kuva 7 MONALEESA-7 – Lopullisen kokonaiselossaoloajan analyysin Kaplan-Meier-kuvio potilailla, jotka saivat ei-steroidista aromataasin estäjää (tiedonkeruun katkaisupäivä 30.11.2018)



Riskille alttiina olevat potilaat

Aika (kk)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribosiklibi	248	245	241	236	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
Lumelääke	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

Riskitiheyssuhde perustuu stratifioimattomaan Coxin malliin.

Lisäksi taudinetenemisen todennäköisyys seuraavan linjan hoidossa tai kuolemalle (PFS2) oli alhaisempi tutkimuksessa ribosiklibia saaneiden potilaiden kohdalla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin koko tutkimuspopulaatiossa (riskitiheyssuhde 0,692, 95 % lv 0,548; 0,875). PFS2-mediaani oli 32,3 kuukautta (95 % lv 27,6; 38,3) lumelääkeryhmässä ja sitä ei saavutettu ribosiklibi ryhmässä (95 % lv 39,4; ei arvioitavissa). Samankaltaisia tuloksia havaittiin ei-steroidista aromataasin estäjää

saaneiden potilaiden alaryhmässä (riskitiheyssuhde 0,660, 95 % lv 0,503; 0,868), jossa PFS2-mediaani oli 32,3 kuukautta (95 % lv 26,9; 38,3) lumelääkettä saaneilla potilailla verrattuna ribosiklibia saaneisiin potilaisiin, jossa tätä ei saavutettu (95 % lv 39,4; ei arvioitavissa).

CLEE011F2301-tutkimus (MONALEESA-3)
Kisqalin ja fulvestrantin yhdistelmää verrattiin pelkkään fulvestranttiin suhteessa 2:1 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa 726 postmenopausaalisella naisella, joilla oli hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen, pitkälle edennyt rintasyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aiempaa endokriinista hoitoa tai olivat saaneet aiemmin vain yhden endokriinisen hoitolinjan.

Tutkimukseen otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 63 v (vaihteluväli 31–89). Potilaista 46,7 % oli täyttänyt 65 vuotta ja 13,8 % oli täyttänyt 75 vuotta. Mukaan otetut potilaat olivat valkoihoisia (85,3 %), aasialaisia (8,7 %) tai mustia (0,7 %), ja melkein kaikkien potilaiden (99,7 %) ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Tutkimukseen otettiin ensilinjan tai toisen linjan potilaita (19,1 %:lla potilaista oli *de novo* etäpesäkkeinen tauti). Ennen tutkimukseenottoa 42,7 % potilaista oli saanut solunsalpaajahoitoa adjuvanttihoitona ja 13,1 % neoadjuvanttihoitona; 58,5 % oli saanut endokriinista hoitoa adjuvanttihoitona ja 1,4 % neoadjuvanttihoitona; ja 21 % oli saanut aiemmin endokriinista hoitoa pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon. F2301-tutkimuksessa 21,2 %:lla potilaista oli luustoon rajoittunut tauti ja 60,5 %:lla oli viskeraalinen tauti.

Ensisijainen analyysi
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin ensisijaisessa analyysissä, joka tehtiin, kun tutkimuksen koko analyysipopulaatiossa (kaikki satunnaistetut potilaat, tiedonkeruun katkaisupäivä 3.11.2017) oli tapahtunut 361 etenemättömyysaika- eli PFS-tapahtumaa tutkijan arvion mukaan RECIST v1.1 -kriteereillä arvioituna. Seurannan mediaanikesto ensisijaisen PFS-analyysin ajankohtana oli 20,4 kk.

Ensisijaiset tehotulokset osoittivat, että PFS-aika oli Kisqali-valmistetta ja fulvestranttia saaneilla tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä ja fulvestranttia saaneilla koko analyysipopulaatiossa (riskitiheyssuhde 0,593, 95 % lv 0,480; 0,732, 1-tahoisen stratifioidun log-rank-testin p-arvo $4{,}1 \times 10^{-7}$) ja taudin etenemisen tai kuoleman suhteellinen riski oli Kisqali- ja fulvestranttiryhmässä arviolta 41 % pienempi.

40-prosenttisen kuvantamisosapopulaation sattumanvarainen keskitetty auditointi (sokkoutettu riippumaton keskitetty radiologinen arviointi) tuki ensisijaisia tehotuloksia (riskitiheyssuhde 0,492, 95 % lv 0,345; 0,703).

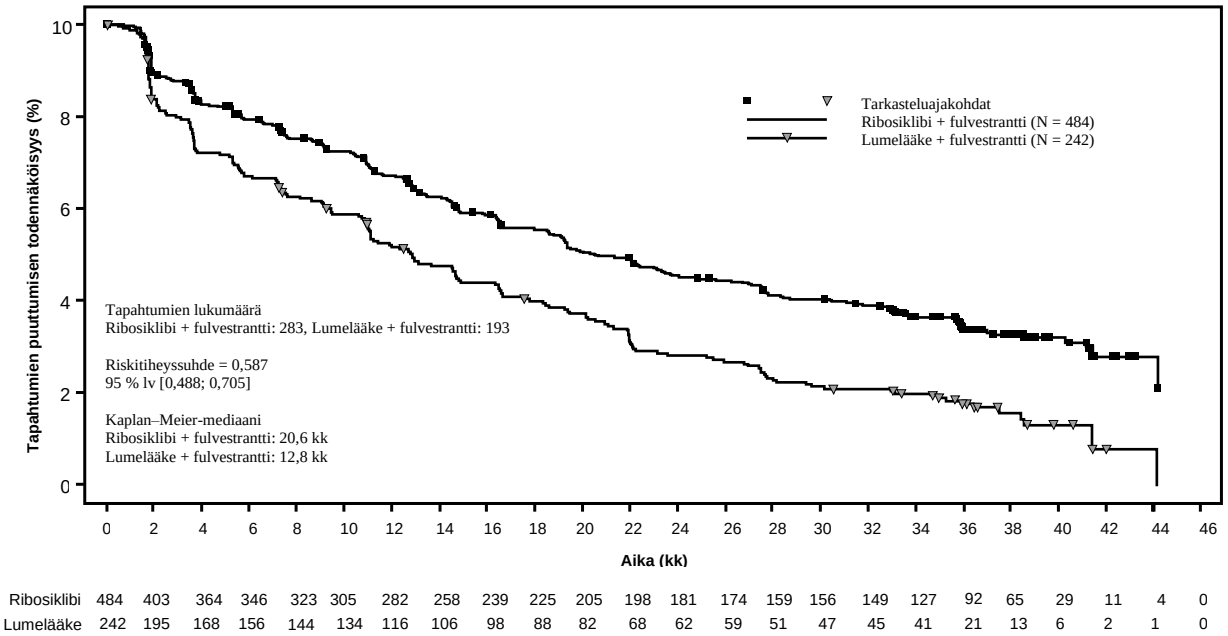
PFS-tulosten deskriptiivinen päivitys tehtiin toisen kokonaiselossaoloaikaa koskevan välianalyysin ajankohtana. Koko populaation ja aiempaan endokriiniseen hoitoon perustuvien alaryhmien päivitetyistä PFS-tuloksista esitetään yhteenveto taulukossa 15 ja Kaplan-Meier-käyrä esitetään kuvassa 8.

Taulukko 15 MONALEESA-3 (F2301) – Päivitetyt etenemättömyysaikatulokset tutkijan arvion mukaan (tiedonkeruun katkaisupäivä 3.6.2019)

	Kisqali + fulvestrantti N = 484	**Lume + fulvestrantti N = 242**
Etenemättömyysaika koko tutkimuspopulaatiossa		
Tapahtumien määrä – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Etenemättömyysajan mediaani [kk] (95 % lv)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,587 (0,488, 0,705)	
Ensilinjan potilaiden alaryhmä[a]	**Kisqali + fulvestrantti n = 237**	**Lume + fulvestrantti n = 128**
Tapahtumien määrä – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Etenemättömyysajan mediaani [kk] (95% lv)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,546 (0,415; 0,718)	
Toisen linjan potilaiden tai varhaisen relapsin alaryhmä[b]	**Kisqali + fulvestrantti n = 237**	**Lume + fulvestrantti n = 109**
Tapahtumien määrä – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Etenemättömyysajan mediaani [kk] (95% lv)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,571 (0,443; 0,737)	

Lv = luottamusväli
[a] Potilaat, joilla oli pitkälle edennyt *de novo* -rintasyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aiempaa endokriinista hoitoa, ja potilaat, joilla tauti uusiutui 12 kuukauden kuluttua endokriinisen (neo)adjuvanttihoidon päättymisestä.
[b] Potilaat, joilla tauti uusiutui adjuvanttihoidon aikana tai 12 kuukauden kuluttua endokriinisen (neo)adjuvanttihoidon päättymisestä, ja potilaat, joilla tauti eteni yhden pitkälle edenneeseen tautiin annetun endokriinisen hoitolinjan jälkeen.

Kuva 8 MONALEESA-3 (F2301) - Etenemättömyysajan Kaplan-Meier-kuvio tutkijan arvion mukaan (koko analyysipopulaatio) (tiedonkeruun katkaisupäivä 3.6.2019)



Tehotulokset eli tutkijan arvioon ja RECIST v1.1 -kriteereihin perustuvat kokonaisvasteprosentit ja kliiniset hyötyprosentit esitetään taulukossa 16.

Taulukko 16 MONALEESA-3 - Tehotulokset (kokonaisvasteprosentti, kliininen hyötyprosentti) tutkijan arvion mukaan (tiedonkeruun katkaisupäivä 3.11.2017)

Analyysi	**Kisqali + fulvestrantti (%, 95 % lv)**	**Lume + fulvestrantti (%, 95 % lv)**
Koko analyysipopulaatio	**N = 484**	**N = 242**
Kokonaisvasteprosentti[a]	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Kliininen hyötyprosentti[b]	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Potilaat, joiden tauti oli mitattavissa	**n = 379**	**n = 181**
Kokonaisvasteprosentti[a]	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Kliininen hyötyprosentti[b]	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)

[a] Kokonaisvasteprosentti: täydellisen vasteen + osittaisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus
[b] Kliininen hyötyprosentti: täydellisen vasteen + osittaisen vasteen (+ taudin etenemisen pysähtymisen tai epätäydellisen vasteen / taudin etenemättömyyden ≥ 24 viikon ajalta) saavuttaneiden potilaiden osuus.

Riskisuhteet, jotka perustuivat Kisqali-valmisteen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneiden potilaiden joukossa tehtyihin ennalta määriteltyihin alaryhmäanalyyseihin, osoittivat hoidon tuottaneen hyötyä johdonmukaisesti eri alaryhmissä. Alaryhmien ryhmittelyperusteina olivat ikä, aiempi hoito (varhainen / pitkälle edennyt tilanne), aiempi adjuvantti/neoadjuvanttisolunsalpaajahoito tai hormonaalinen hoito, maksa- ja/tai keuhkoaffisio ja luustoon rajoittunut etäpesäkkeinen tauti.

Kokonaiselossaoloaikaa koskeva analyysi
Toisessa kokonaiselossaoloaikaa koskevassa analyysissä saavutettiin tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma, joka osoitti kokonaiselossaoloajan paranevan tilastollisesti merkitsevästi.

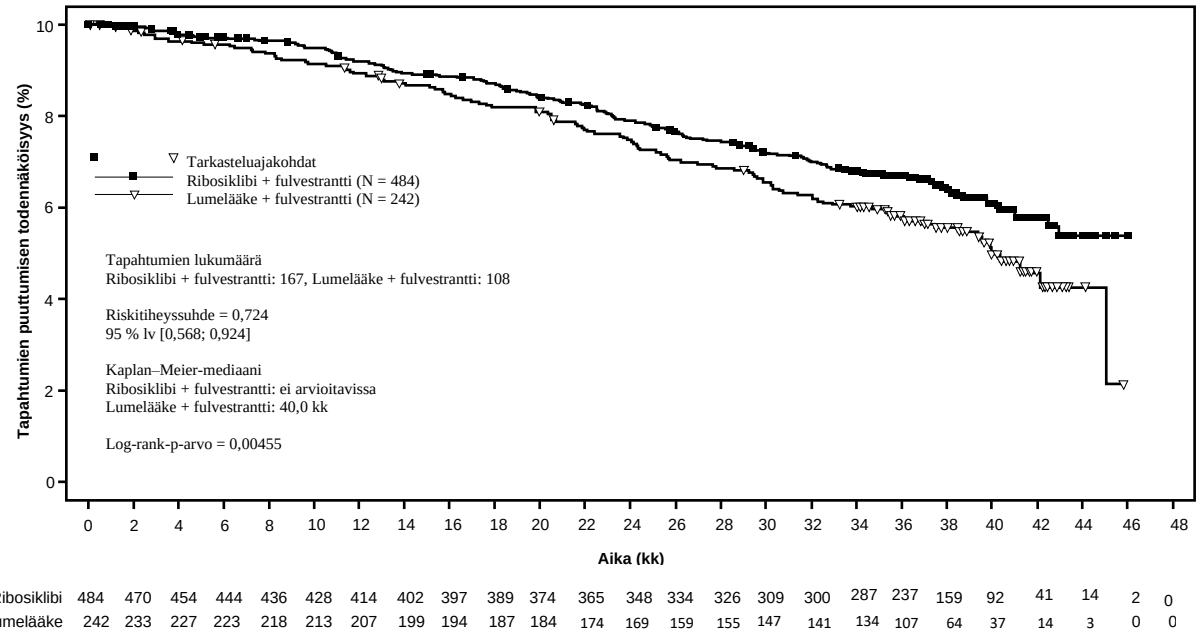
Koko tutkimuspopulaatiota koskevan lopullisen kokonaiselossaoloaika-analyysin ja alaryhmäanalyysien tulokset esitetään taulukossa 17 ja kuvassa 9.

Taulukko 17 MONALEESA-3 (F2301) – Tehotulokset (OS) (tiedonkeruun katkaisupäivä 3.6.2019)

	Kisqali + fulvestrantti	**Lume + fulvestrantti**
Koko tutkimuspopulaatio	N = 484	N = 242
Tapahtumien määrä – n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Mediaani OS [kuukautta] (95 % lv)	Ei arvioitavissa (ei arvioitavissa, ei arvioitavissa)	40 (37, ei arvioitavissa)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)[a]	0,724 (0,568; 0,924)	
p-arvo[b]	0,00455	
Ensilinjan potilaiden alaryhmä	**n = 237**	**n = 128**
Tapahtumien määrä – n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)[c]	0,700 (0,479; 1,021)	
Toisen linjan potilaiden tai varhaisen relapsin alaryhmä	**n = 237**	**n = 109**
Tapahtumien määrä – n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)[c]	0,730 (0,530, 1,004)	

[a] Riskitiheyssuhde perustuu Coxin suhteellisten riskitiheyksien malliin, jonka stratifiointitekijöitä olivat keuhko- ja/tai maksaetäpesäkkeet ja aiempi endokriininen hoito.
[b] 1-tahoinen p-arvo perustuu log-rank-testiin, jonka stratifiointitekijöitä olivat keuhko- ja/tai maksaetäpesäkkeet ja aiempi IRT-järjestelmään perustuva endokriininen hoito. P-arvo on 1-tahoinen, ja vertailukohtana on kynnysarvo 0,01129, joka määritettiin Lan–DeMetsin (O'Brien–Flemingin) alfavirheen korjausfunktiolla (kokonaismerkitsevyystaso 0,025).
[c] Riskitiheyssuhde perustuu stratifioimattomaan Coxin suhteellisten riskitiheyksien malliin.

Kuva 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-kaavio (koko analyysipopulaatio) (tiedonkeruun katkaisupäivä 3.6.2019)



Log-rank-testin ja Coxin mallin stratifiointitekijöitä olivat keuhko- ja/tai maksaetäpesäkkeet, aiempi solunsalpaajahoito pitkälle edenneen taudin hoitoon sekä yhdistelmässä käytetty IRT-järjestelmään perustuva endokriininen hoito.

Taudin etenemiseen kulunut aika seuraavan linjan hoidossa tai kuolemaan kulunut aika (PFS2) oli Kisqali-ryhmässä pidempi verrattuna lumelääkeryhmään koko tutkimuspopulaatiossa (riskitiheyssuhde 0,670, 95 % lv 0,542; 0,830). PFS2-mediaani oli 39,8 kuukautta (95 % lv 32,5; ei arvioitavissa) Kisqali-ryhmässä ja 29,4 kk (95 % lv 24,1; 33,1) lumelääkeryhmässä.

Iäkkäät potilaat
Merkittävä osuus potilaista, jotka saivat Kisqalia tutkimuksissa MONALEESA-2 ja MONALEESA-3 oli täyttänyt 65 vuotta ja 75 vuotta (ks. kohta 5.1). Kisqali-valmisteen turvallisuudessa ja vaikuttavuudessa ei havaittu yleisiä eroja näiden iäkkäiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat
Kolmessa avaintutkimuksessa (MONALEESA-2, MONALEESA-3 ja MONALEESA-7) ribosiklibihoitoa sai 510 (53,8 %) potilasta, joilla oli normaali munuaisten toiminta, 341 (36 %) potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 97 (10,2 %) potilasta, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Tutkimuksiin ei otettu yhtään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta. PFS-tulokset olivat johdonmukaiset lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat ribosiklibia 600 mg:n aloitusannoksella, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen johdonmukainen kaikissa munuaistoimintakohorteissa (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Kisqali-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien rintasyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ribosiklibin farmakokinetiikkaa arvioitiin pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat 50–1 200 mg:n vuorokausiannoksia suun kautta. Terveet henkilöt saivat suun kautta 400–600 mg:n kerta-annoksia tai toistuvia 400 mg:n vuorokausiannoksia 8 päivän ajan.

Imeytyminen

Ribosiklibin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden geometrinen keskiarvo oli terveillä henkilöillä 65,8 % suun kautta saadun 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Kun ribosiklibi otettiin suun kautta, C_{max}-pitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (t_{max}) oli 1–4 h. Ribosiklibialtistus (C_{max} ja AUC) suureni hieman enemmän kuin suhteessa annokseen testatulla annosalueella (50–1 200 mg). Toistuvan kerran vuorokaudessa tapahtuneen annostelun jälkeen vakaa tila saavutettiin yleensä 8 päivän jälkeen, ja ribosiklibin kumuloitumisen kumulaatiokertoimen geometrinen keskiarvo oli 2,51 (vaihteluväli 0,97–6,40).

Ruoan vaikutus
600 mg:n ribosiklibikerta-annoksen otto kalvopäällysteisinä tabletteina suun kautta runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian kanssa ei vaikuttanut ribosiklibin imeytymisnopeuteen eikä sen imeytymis-prosenttiin verrattuna tilanteeseen, jossa lääke otettiin paaston jälkeen.

Jakautuminen

Ribosiklibi sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin *in vitro* noin 70-prosenttisesti pitoisuuksista riippumatta (pitoisuusalueella 10–10 000 ng/ml). Ribosiklibi jakautuu yhtäläisesti veren punasoluihin ja plasmaan, ja veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhde on keskimäärin 1,04 *in vivo*. Vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus (Vss/F) oli populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella 1 090 l.

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, että ribosiklibi poistuu ihmisillä pääosin CYP3A4-välitteisen maksametabolian kautta. Kun ihmiselle annettiin suun kautta 600 mg:n kerta-annos [14C]-ribosiklibia, ribosiklibin ensisijaiset metaboliareitit olivat oksidaatio (dealkylaatio, C- ja/tai N-oksigenaatio, oksidaatio (-2H)) ja niiden yhdistelmät. Ribosiklibin faasin I metaboliittien faasin II konjugaattien kohdalla kyseessä olivat N-asetylaatio, sulfaatio, kysteiinikonjugaatio, glykosylaatio ja glukuronidaatio. Ribosiklibi oli tärkein plasmassa kiertävä lääkeperäinen fraktio. Tärkeimpiä kiertäviä metaboliitteja olivat M13 (CCI284, N-hydroksylaatio), M4 (LEQ803, N-demetylaatio) ja M1 (toissijainen glukuronidi). Ribosiklibin kliininen vaikutus (farmakologinen vaikutus ja turvallisuus) johtui lähinnä kanta-aineesta, ja kiertävien metaboliittien osuus oli erittäin pieni.

Ribosiklibi metaboloitui voimakkaasti, ja 17,3 % annoksesta erittyi muuttumattomana ulosteeseen ja 12,1 % virtsaan. LEQ803-metaboliittia esiintyi merkittävinä määrinä ulosteessa ja virtsassa, ja noin 13,9 % annetusta annoksesta erittyi tämän metaboliitin muodossa ulosteeseen ja 3,74 % virtsaan. Sekä ulosteessa että virtsassa todettiin pieniä määriä useita muita metaboliitteja (≤ 2,78 % annetusta annoksesta).

Eliminaatio

Plasman efektiivisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (kumulaatiokertoimen perusteella) oli 32,0 h (63 % CV) ja näennäisen peroraalisen puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo taas 25,5 l/h (66 % CV) vakaassa tilassa 600 mg:n annoksilla pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella ribosiklibialtistus on annoksen ollessa sama todennäköisesti hieman pienempi varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla kuin edennyttä rintasyöpää sairastavilla. Plasman näennäisen terminaalisen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) geometrinen keskiarvo vaihteli välillä 29,7–54,7 h ja ribosiklibin CL/F-arvon geometrinen keskiarvo vaihteli välillä 39,9–77,5 l/h terveillä henkilöillä tehdyissä tutkimuksissa 600 mg:n annoksilla.

Ribosiklibi ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa ulosteeseen, ja pieni osa erittyy munuaisten kautta. 6 terveellä miestutkittavalla 91,7 % koko annetusta radioaktiivisuusannoksesta erittyi 22 päivän kuluessa, kun miehet saivat suun kautta kerta-annoksen [14C]-ribosiklibia. Tärkein eliminaatioreitti oli erittyminen ulosteeseen (69,1 %). Virtsaan erittyi 22,6 % annoksesta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ribosiklibialtistus (C_{max} ja AUC) suureni hieman enemmän kuin suhteessa annokseen 50–1 200 mg:n annosalueella kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen. Analyysia rajoittaa se, että useimpien annoskohorttien otoskoot olivat pienet ja valtaosa tiedoista perustuu 600 mg:n annoskohorttiin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta
Munuaisten toiminnan vaikutusta ribosiklibin farmakokinetiikkaan arvioitiin munuaisten vajaatoimintatutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä henkilöä, joilla oli normaali munuaisten toiminta (absoluuttinen glomerulusten suodatusnopeus [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 henkilöä, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (aGFR 60 – < 90 ml/min), 6 henkilöä, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (aGFR 30 – < 60 ml/min), 7 henkilöä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (aGFR 15 – < 30 ml/min), ja 3 henkilöä, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (aGFR < 15 ml/min), annostuksella yksi 400 mg:n kerta-annos ribosiklibia.

Verrattuna altistukseen normaalin munuaistoiminnan potilailla AUC_{inf} suureni lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,6-kertaisesti, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,9-kertaisesti ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 2,7-kertaisesti; C_{max} puolestaan suureni lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,8-kertaisesti, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,8-kertaisesti ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 2,3-kertaisesti. Suurella osuudella ribosiklibia koskevien teho- ja turvallisuustutkimusten osallistujista

oli lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.1). Siksi munuaisten vajaatoimintatutkimukseen osallistuneiden, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien tietoja verrattiin myös yhdistettyihin tietoihin tutkittavista, joilla munuaisten toiminta oli normaali tai munuaisten vajaatoiminta oli lievä. Verrattuna yhdistettyihin tietoihin tutkittavista, joilla munuaisten toiminta oli normaali tai munuaisten vajaatoiminta lievä, AUC_{inf} suureni keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,6-kertaisesti ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 2,2-kertaisesti ja C_{max} keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,5-kertaisesti ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,9-kertaisesti. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien osalta kerrannaisuuseroa ei laskettu tutkittavien pienen määrän vuoksi, mutta tulokset viittaavat samankaltaiseen tai hieman suurempaan ribosiklibialtistuksen suurenemiseen kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Munuaisten toiminnan vaikutusta ribosiklibin farmakokinetiikkaan arvioitiin myös edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastaneilla potilailla, jotka osallistuivat teho- ja turvallisuustutkimuksiin aloitusannoksella 600 mg (ks. kohta 5.1). Edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastaneita potilaita koskevien tutkimusten farmakokineettisten tietojen alaryhmäanalyysissa, kun ribosiklibia annettiin 600 mg:n kerta-annoksena tai toistuvina annoksina suun kautta, ribosiklibin AUC_{inf} ja C_{max} lievää (n = 57) tai keskivaikeaa (n = 14) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat verrattavissa potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali (n = 86). Tämä viittaa siihen, että lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ribosiklibialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta
Syöpää sairastamattomilla henkilöillä, joilla oli maksan vajaatoiminta, tehdyn farmakokinetiikan tutkimuksen perusteella lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut ribosiklibialtistukseen (ks. kohta 4.2). Ribosiklibin keskialtistus suureni alle 2-kertaiseksi potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (geometristen keskiarvojen suhde [GMR] C_{max}-arvolle 1,44 ja AUC_{inf}-arvolle 1,28) tai vaikea maksan vajaatoiminta (GMR C_{max}-arvolle 1,32 ja AUC_{inf}-arvolle 1,29) (ks. kohta 4.2).

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä, johon osallistui 160 edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavaa, maksatoiminnaltaan normaalia potilasta ja 47 potilasta, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut ribosiklibialtistukseen, mikä tukee maksan vajaatoimintaa koskeneen spesifisen tutkimuksen löydöksiä. Ribosiklibia ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Iän, sukupuolen ja etnisen taustan vaikutus
Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä todettiin, että ikä, paino ja sukupuoli eivät vaikuttaneet systeemiseen ribosiklibialtistukseen kliinisesti oleellisella tavalla, joka olisi edellyttänyt annos-muutoksia. Tieto etnisen taustan aiheuttamista farmakokinetiikan eroista ei riitä johtopäätösten tekemiseen.

In vitro -yhteisvaikutustiedot

Ribosiklibin vaikutus sytokromi P450 -entsyymitoimintaan
Kliinisesti merkitykselliset ribosiklibipitoisuudet estivät palautuvasti CYP1A2-, CYP2E1- ja CYP3A4/5-toimintaa ja estivät aikariippuvaisesti CYP3A4/5-toimintaa *in vitro*. *In vitro* -arvioinnit viittaavat siihen, että ribosiklibi ei estä CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP2D6-toimintaa kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina. Ribosiklibilla ei ole potentiaalia estää aikariippuvaisesti CYP1A2-, CYP2C9- eikä CYP2D6-toimintaa.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että ribosiklibilla ei ole potentiaalia indusoida UGT-entsyymitoimintaa eikä CYP-isoentsyymien CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 toimintaa PXR-välitteisesti. Kisqali ei siis todennäköisesti vaikuta näiden entsyymien substraatteihin. *In vitro* -tiedot eivät riitä sulkemaan pois ribosiklibin potentiaalia indusoida CYP2B6-toimintaa CAR-välitteisesti.

Kuljettajaproteiinien vaikutus ribosiklibiin
Ribosiklibi on P-gp:n substraatti *in vitro*, mutta massatase-menetelmällä saatujen tietojen perusteella P-gp:n tai BCRP:n esto ei todennäköisesti vaikuta ribosiklibialtistukseen hoitoannoksia käytettäessä. Ribosiklibi ei ole maksan soluunoton kuljettajaproteiinien OATP1B1, OATP1B3 eikä OCT-1 substraatti *in vitro*.

Ribosiklibin vaikutus kuljettajaproteiineihin
In vitro -arvioinnit viittaavat siihen, että ribosiklibi saattaa estää P-gp-, BRCP-, OATP1B1/1B3-, OCT1-, OCT2-, MATE1- ja BSEP-kuljettajaproteiinien toimintaa. Ribosiklibi ei estänyt OAT1-, OAT3- eikä MRP2-toimintaa kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina *in vitro*.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus

In vivo -sydänturvallisuustutkimuksissa koirilla todettiin annos- ja pitoisuusriippuvaista QTc-ajan pitenemistä altistuksilla, jotka todennäköisesti saavutettaisiin potilaiden elimistöissä 600 mg:n suositusannoksilla. Suuret altistukset (noin 5 kertaa oletettu kliininen C_{max}) voivat myös indusoida ennenaikaisia kammiosupistuksia.

Toistuvien annosten toksisuus

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (hoitoaikataulu:
3 hoitoviikkoa / 1 tauko-viikko), jotka kestivät rotalla enintään 27 viikkoa ja koiralla enintään 39 viikkoa, todettiin maksan ja sappiteiden olevan ribosiklibitoksisuuden ensisijainen kohde-elin (proliferaatiomuutokset, kolestaasi, hiekkamaiset saostumat sappirakossa ja sappisaostumien aiheuttama sappitieobstruktio). Toistuvien annosten tutkimuksissa ribosiklibin farmakologiseen vaikutukseen liittyviä kohde-elimiä ovat luuydin (hyposellulaarisuus), lymfaattiset elimet (imukudoskato), suolen limakalvo (atrofia), iho (atrofia), luu (vähentynyt luunmuodostus), munuainen (tubulusten epiteelisolujen samanaikainen degeneraatio ja regeneraatio) ja kivekset (atrofia). Kaikki muutokset lukuun ottamatta kiveksissä todettuja atrofisia muutoksia korjautuivat täysin 4 viikon hoidottoman jakson jälkeen. Kivesten atrofisten muutosten korjautuminen oli trendinomaista. Toksisuustutkimuksissa eläinten ribosiklibialtistus oli (AUC-arvon perusteella) yleensä pienempi tai vastaava kuin toistuvia 600 mg/vrk annoksia saavilla potilailla.

Lisääntymistoksisuus/Hedelmällisyys

Ribosiklibi osoittautui rotalla ja kanilla sikiötoksiseksi ja teratogeeniseksi annoksilla, jotka eivät olleet toksisia emolle. Prenataalisen altistuksen jälkeen rotalla todettiin kiinnittyneiden alkioiden kuolemien lisääntynyttä ilmaantuvuutta ja sikiöiden painon pienentymistä ja kaneilla todettiin teratogeenisuutta, kun AUC-arvon perusteella laskettu altistus oli pienempi kuin ihmisen altistus (rotta) tai 1,5-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (kani) edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla suurimmilla suositusannoksilla (600 mg/vrk).

Rotalla todettiin sikiöiden painon laskua ja samanaikaisia luustomuutoksia, joiden katsottiin olevan ohimeneviä ja/tai liittyvän sikiöiden pienempään painoon. Kanilla todettiin alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka ilmenivät sikiöanomalioiden ilmaantuvuuden suurenemisena (epämuodostumat ja ulkoiset, viskeraaliset ja luustomuutokset) ja vaikuttivat sikiöiden kasvuun (sikiöiden pienempi paino). Näitä löydöksiä olivat mm. keuhkolohkojen pieneneminen/pieni koko ja lisäverisuoni aortankaaressa ja palleatyrä, puuttuva keuhkojen lobus accessorius tai (osittain) fuusioituneet keuhkolohkot, keuhkojen lobus accessoriuksen pieneneminen/pieni koko (30 ja 60 mg/kg), ylimääräiset/rudimentaariset 13. kylkiluut, epämuotoinen kieliluu ja vähemmän jäseniä peukalossa. Alkio- tai sikiökuolleisuudesta ei todettu näyttöä.

Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ribosiklibi ei vaikuttanut lisääntymistoimintoihin, hedelmällisyyteen eikä alkioiden varhaiskehitykseen, kun annos oli enintään 300 mg/kg/vrk (jolloin

altistus on AUC-arvon perusteella laskettuna todennäköisesti pienempi tai sama kuin potilaiden kliininen altistus suurimmilla suositusannoksilla eli 600 mg:n vuorokausiannoksilla).

Ribosiklibia ei ole arvioitu urosten hedelmällisyyttä koskeneissa tutkimuksissa. Rotalla ja koiralla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin kuitenkin atrofisia kivesmuutoksia, kun altistus oli AUC-arvon perusteella laskettuna pienempi tai sama kuin ihmisen kliininen altistus suurimmilla suositelluilla vuorokausiannoksilla eli 600 mg:n vuorokausiannoksilla. Vaikutukset saattavat liittyä kivesten itusolujen proliferaatiota estävään välittömään vaikutukseen, joka johtaa siementiehyiden atrofiaan.

Ribosiklibi ja sen metaboliitit erittyvät herkästi rotan maitoon. Maidon ribosiklibialtistus oli plasman altistusta suurempi.

Genotoksisuus

Genotoksisuustutkimuksissa ei todettu näyttöä siitä, että ribosiklibilla olisi genotoksisuuspotentiaalia, kun asiaa arvioitiin *in vitro* -koeasetelmissa bakteereilla ja *in vitro*- ja *in vivo* -koeasetelmissa nisäkkäillä joko metabolian aktivaatiota käyttäen tai ilman metabolian aktivaatiota.

Karsinogeenisuus

Ribosiklibin karsinogeenisuutta arvioitiin kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa rotilla.

Ribosiklibin annostelu suun kautta kahden vuoden ajan aiheutti lisääntyneitä endometriumin epiteelin kasvaimia ja glandulaarista ja levyepiteelissä esiintyvää hyperplasiaa kohdussa/kohdunkaulassa naarasrotilla annoksella ≥300 mg/kg/vrk sekä kilpirauhasten follikulaarisia kasvaimia urosrotilla annoksella 50 mg/kg/vrk. Keskimääräinen altistuminen vakaassa tilassa (AUC_{0-24h}) naaras- ja urosrotilla, joilla todettiin neoplastisia muutoksia oli naarasrotilla 1,2- ja urosrotilla 1,4-kertainen verrattuna siihen, mitä saavutettiin potilailla suositellulla 600 mg/vrk annoksella. Keskimääräinen altistuminen vakaassa tilassa (AUC_{0-24h}) naaras- ja urosrotilla, joilla todettiin neoplastisia muutoksia oli naarasrotilla 2,2- ja urosrotilla 2,5-kertainen verrattuna siihen, mitä saavutettiin potilailla suositellulla 400 mg/vrk annoksella.

Lisäksi havaittiin ei-neoplastisia proliferatiivisia muutoksia, joita olivat lisääntyneet maksan kasvupesäkkeet (basofiilisiä ja kirkassoluisia) annoksella ≥5 mg/kg/vrk sekä kivesten interstitiaalisolujen (Leydig) hyperplasia urosrotilla annoksella 50 mg/kg/vrk.

Urosrottien kilpirauhaslöydösten mekanismiin liittyy todennäköisesti jyrsijäspesifinen mikrosomaalinen entsyymi-induktio maksassa, jolla ei katsota olevan merkitystä ihmisille. Vaikutukset kohtuun/kohdunkaulaan ja kivesten interstitiaalisiin (Leydig) soluihin liittyvät pitkittyneeseen hypoprolaktinemiaan. Tämä on seurausta aivolisäkkeen laktotrofisen solutoiminnan CDK4:n välittämästä estymisestä, mikä muuttaa hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselia.

Estrogeenin/ progesteronin pitoisuuden mahdollinen suureneminen ihmisillä tällä mekanismilla kompensoituisi yhdistelmänä käytettävän anti-estrogeenihoidon estrogeenisynteesiä estävällä vaikutuksella, sillä ihmisillä Kisqali-valmistetta käytetään yhdistelmänä estrogeenitasoa alentavan lääkityksen kanssa.

Tällä vaikutusmekanismilla ei odoteta olevan vaikutusta ihmisissä, kun otetaan huomioon jyrsijöiden ja ihmisten väliset oleelliset erot liittyen prolaktiinin synteesiin ja rooliin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Soijalesitiini (E322)
Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

1 vuosi.

6.4 Säilytys

Apteekki: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 10 kuukautta.
Potilas: Säilytä alle 25 °C enintään 2 kuukautta. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE-materiaalista (polyvinyylikloridi/polyklooritrifluoroetyleeni) tai PA/Al/PVC-materiaalista (polyamidi/alumiini/polyvinyylikloridi) valmistetut läpipainopakkaukset, joissa 14 tai 21 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksikköpakkaukset, joissa 21, 42 tai 63 kalvopäällysteistä tablettia, ja monipakkaukset, joissa 63 (3 pakkausta à 21 kpl), 126 (3 pakkausta à 42 kpl) tai 189 (3 pakkausta à 63 kpl) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1221/001-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraava toimenpide esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	**Määräaika**
1. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta voidaan edelleen karakterisoida Kisqali-valmisteen tehoa käytettäessä sitä yhdessä aromataasinestäjän kanssa adjuvanttihoitona potilaille, joilla on suuren uusiutumisriskin hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, myyntiluvan haltijan on toimitettava 5 vuoden iDFS- ja OS-seurantatiedot NATALEE-tutkimuksesta.	Kesäkuu 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisqali 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
ribosiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ribosiklibisuksinaattia vastaten 200 mg ribosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

21 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
63 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Merkitse viikonpäivät 1. hoitopäivästä alkaen. Laita merkki ympyrään, kun olet ottanut tabletin.
Ota annos kerran vuorokaudessa 3 viikon ajan. Pidä sitten 1 viikon tauko.
Tällä viikolla ei oteta Kisqalia.
Päivä
Viikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Apteekki: Säilytä jääkaapissa enintään 10 kuukautta.
Potilas: Säilytä alle 25 °C enintään 2 kuukautta. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1221/001	21 kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/002	21 kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/003	42 kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/004	42 kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/005	63 kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/006	63 kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kisqali 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -MERKINNÄT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisqali 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
ribosiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ribosiklibisuksinaattia vastaten 200 mg ribosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Lisätiedot, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 63 kalvopäällysteistä tablettia (3 kpl 21 tabletin pakkauksia)
Monipakkaus: 126 kalvopäällysteistä tablettia (3 kpl 42 tabletin pakkauksia)
Monipakkaus: 189 kalvopäällysteistä tablettia (3 kpl 63 tabletin pakkauksia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Apteekki: Säilytä jääkaapissa enintään 10 kuukautta.
Potilas: Säilytä alle 25 °C enintään 2 kuukautta. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kisqali 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisqali 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
ribosiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ribosiklibisuksinaattia vastaten 200 mg ribosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Lisätiedot, ks. pakkausseloste

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

21 kalvopäällysteistä tablettia. Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.
42 kalvopäällysteistä tablettia. Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.
63 kalvopäällysteistä tablettia. Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Merkitse viikonpäivät 1. hoitopäivästä alkaen. Laita merkki ympyrään, kun olet ottanut tabletin.
Ota annos kerran vuorokaudessa 3 viikon ajan. Pidä sitten 1 viikon tauko.
Tällä viikolla ei oteta Kisqalia.
Päivä
Viikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Apteekki: Säilytä jääkaapissa enintään 10 kuukautta.
Potilas: Säilytä alle 25 °C enintään 2 kuukautta. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) kalvopäällysteistä tablettia (PCTFE/PVC-läpipainopakkauksissa)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) kalvopäällysteistä tablettia (PA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kisqali 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisqali 200 mg tabl.
ribociclib.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kisqali 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
ribosiklibi (ribociclib.)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kisqali on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kisqalia
3. Miten Kisqalia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kisqalin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kisqali on ja mihin sitä käytetään

Mitä Kisqali on
Kisqalin vaikuttava aine on ribosiklibi, joka kuuluu sykliinistä riippuvaisten kinaasien (CDK) 4 ja 6 estäjien lääkeryhmään.

Mihin Kisqalia käytetään
Kisqalia käytetään potilaille, joilla on hormonireseptoripositiivinen ja ihmisen epidermaalinen kasvutekijäreseptori (HER2) -negatiivinen rintasyöpä:
- kun syöpä on paikallinen (rinnassa) tai mahdollisesti levinnyt rinnan alueen imusolmukkeisiin mutta ei havaittavasti muualle elimistöön, kun kasvain on poistettu kirurgisesti ja kun syövällä on tiettyjä sen uusiutumisriskiä suurentavia ominaisuuksia. Valmistetta käytetään yhdessä aromataasin estäjän kanssa, joka on syövän hormonaaliseen hoitoon käytettävä lääke (varhaisvaiheen rintasyöpä). Naisille, joiden vaihdevuodet eivät vielä ole ohi, sekä miehille annetaan myös luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) agonistilääkettä, joka estää joidenkin hormonien tuotannon.
- kun syöpä on joko edennyt tai etäpesäkkeinen. Tämä tarkoittaa, että syöpä on levinnyt rinnan ulkopuolelle ja rinnan imusolmukkeisiin (paikallisesti edennyt) tai on levinnyt muualle elimistöön (eli lähettänyt etäpesäkkeitä). Kisqalia käytetään yhdessä aromataasin estäjän tai fulvestrantin kanssa, jotka ovat syövän hormonaaliseen hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Naisille, joiden vaihdevuodet eivät vielä ole ohi, annetaan myös luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) agonistilääkettä, joka estää joidenkin hormonien tuotannon.

Miten Kisqali vaikuttaa
Kisqali vaikuttaa estämällä kasvusignaaleja, jotka välittyvät CDK 4 ja 6 proteiinien välityksellä, ja siten pysäyttää syöpäsolujen kasvun ja leviämisen. Varhaisvaiheen rintasyövässä valmiste voi ehkäistä syövän uusiutumista leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeistä hoitoa kutsutaan adjuvanttihoidoksi). Edenneessä tai etäpesäkkeisessä rintasyövässä se voi hidastaa syövän etenemistä.

Jos sinulla on kysyttävää Kisqalin vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kisqalia

Noudata kaikkia lääkärisi antamia ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa kerrottavista yleisohjeista.

Älä ota Kisqalia
- jos olet allerginen ribosiklibille, maapähkinälle, soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Kisqalia.

Jos jokin seuraavista koskee sinua ennen Kisqalin käyttöä, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:
- Jos sinulla on kuume, nielukipua tai haavaumia suussa infektioiden vuoksi (veren valkosolujen vähyyden merkkejä).
- Jos sinulla on mitä tahansa maksavaivoja tai sinulla on aiemmin ollut jokin maksasairaus.
- Jos sinulla on tai on ollut sydänvaivoja tai sydämen rytmihäiriöitä, esim. sydämen rytmihäiriö kuten pitkä QT -oireyhtymä (pidentynyt QT-aika), tai jos veresi kalium-, magnesium-, kalsium- tai fosforipitoisuudet ovat pienet.

Jos jokin seuraavista koskee sinua Kisqali-hoidon aikana, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:
- Jos sinulla on jokin yhdistelmä mistä tahansa seuraavista oireista: ihottuma, punainen iho, rakkuloita huulissa, silmissä tai suussa, ihon kuoriutuminen, korkea kuume, flunssan kaltaisia oireita ja suurentuneet imusolmukkeet (voivat olla vaikean ihoreaktion oireita).
  Jos sinulla on vaikea ihoreaktio, lääkäri pyytää sinua lopettamaan Kisqali-hoidon välittömästi.
- Hengitysvaikeuksia, yskää tai hengenahdistusta (voivat olla merkkejä keuhkojen tai hengityksen ongelmista).
  Lääkäri voi tarvittaessa keskeyttää Kisqali-hoitosi, pienentää Kisqali-annostasi tai päättää lopettaa Kisqali-hoidon pysyvästi.

Seuranta Kisqali-hoidon aikana
Sinulle tehdään säännöllisiä verikokeita ennen Kisqali-hoitoa ja sen aikana maksatoiminnan seuraamiseksi, verisolumäärien seuraamiseksi (veren valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) ja elektrolyyttiarvojen seuraamiseksi (veren suolat kuten kalium, kalsium, magnesium ja fosfaatti). Myös sydämesi toimintaa seurataan ennen Kisqali-hoitoa ja sen aikana EKG-tutkimuksilla (sydänsähkökäyrä). Lisäksi Kisqali-hoidon aikana voidaan tarvittaessa tehdä tutkimuksia, joilla kartoitetaan munuaisten toimintaa. Tarvittaessa lääkäri voi pienentää Kisqali-annosta tai tauottaa Kisqali-hoidon, jotta maksa, munuainen, verisolut, elektrolyyttiarvot tai sydämen toiminta pääsevät korjautumaan. Lääkäri saattaa myös päättää lopettaa Kisqali-hoidon kokonaan.

Lapset ja nuoret
Kisqali-lääkettä ei saa käyttää lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Kisqali
Ennen Kisqali-lääkkeen ottamista kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös reseptilääkkeitä ja ilman reseptiä saatavia itsehoitolääkkeitä, rohdosvalmisteita tai ravintolisiä, sillä ne voivat vaikuttaa Kisqalin tehoon. Kerro aina hoitavalle lääkärille, jos sinulle määrätään jotakin uutta lääkettä Kisqali-hoidon aloituksen jälkeen.
Tämä koskee etenkin seuraavia lääkkeitä:
- Tamoksifeeni (toinen rintasyöpälääke).

- Jotkin sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli).
- Jotkin HIV/AIDS-lääkkeet kuten ritonaviiri, sakinaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, telapreviiri ja efavirentsi.
- Jotkin kouristuskohtausten hoitoon käytettävät epilepsialääkkeet kuten karbamatsepiini ja fenytoiini.
- Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), mm. masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.
- Jotkin rytmihäiriölääkkeet tai verenpaineläkkeet kuten amiodaroni, disopyramidi, prokaiiniamidi, kinidiini, sotaloli ja verapamiili.
- Malarialääkkeet kuten klorokiini.
- Antibiootit kuten klaritromysiini, telitromysiini, moksifloksasiini, rifampisiini, siprofloksasiini, levofloksasiini ja atsitromysiini.
- Jotkin rauhoittamiseen tai nukutukseen käytettävät lääkkeet kuten midatsolaami.
- Jotkin psykoosilääkkeet kuten haloperidoli.
- Rasitusrintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet kuten bepridiili.
- Kivun tai opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävä metadoni.
- Solunsalpaajahoidon (syöpälääkityksen) aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn käytettävät lääkkeet kuten laskimoon annettava ondansetroni.

Kisqali saattaa suurentaa tai pienentää tiettyjen muiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Tämä koskee etenkin seuraavia lääkkeitä:
- Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon käytettävät lääkkeet kuten alfutsosiini.
- Tamoksifeeni (toinen rintasyöpälääke).
- Rytmihäiriölääkkeet kuten amiodaroni tai kinidiini.
- Psykoosilääkkeet kuten pimotsidi tai ketiapiini.
- Veren rasva-arvoja kohentavat lääkkeet kuten simvastatiini tai lovastatiini, pitavastatiini, pravastatiini tai rosuvastatiini.
- Kohonneiden verensokeriarvojen (esim. diabeteksen) hoitoon käytettävät lääkkeet kuten metformiini.
- Sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet kuten digoksiini.
- Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin ja erektiohäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet kuten sildenafiili.
- Matalan verenpaineen tai migreenin hoitoon käytettävät lääkkeet kuten ergotamiini tai dihydroergotamiini.
- Jotkin epilepsiakohtausten hoitoon, rauhoittamiseen tai nukutukseen käytettävät lääkkeet kuten midatsolaami.
- Unihäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet kuten triatsolaami.
- Kipulääkkeet kuten alfentaniili ja fentanyyli.
- Maha-suolikanavan sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet kuten sisapridi.
- Elinsiirteiden hyljinnän ehkäisyyn käytettävät lääkkeet kuten takrolimuusi, sirolimuusi ja siklosporiini (käytetään myös nivelreumaan ja psoriaasiin liittyvän tulehduksen hoitoon).
- Everolimuusi, jota käytetään erityyppisten syöpien ja tuberoosiskleroosin hoitoon (sekä elinsiirteiden hyljinnän ehkäisyyn).

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko lääkkeesi jokin edellä mainituista.

Kisqali ruuan ja juoman kanssa
Älä syö greippiä tai greippiä sisältävää ruokaa äläkä juo greippiä sisältävää mehua Kisqali-hoitosi aikana. Ne voivat vaikuttaa elimistön tapaan käsitellä Kisqali-lääkettä ja suurentaa Kisqali-lääkkeen määrää verenkierrossa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkäri kertoo sinulle, mitä mahdollisia riskejä Kisqali-lääkkeen käyttöön liittyy raskauden aikana.

Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Kisqali voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Jos olet nainen ja voit saada lapsia, sinun on saatava negatiivinen raskaustestitulos ennen Kisqali-hoitosi aloittamista. Kisqali-hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisyä (esim. kahta ehkäisymenetelmää, kuten kondomia ja pessaaria), ja tehokkaan ehkäisyn käyttöä on jatkettava, kunnes viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 21 päivää. Pyydä lääkäriä kertomaan tehokkaista ehkäisyvaihtoehdoista.

Imetys
Älä imetä Kisqali-hoidon aikana ja vähintään 21 päivään viimeisen annoksen ottamisesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Kisqali-hoito voi aiheuttaa väsymystä, heitehuimausta tai pyörrytyksen tunne. Ole siis varovainen, kun ajat tai käytät koneita Kisqali-hoidon aikana.

Kisqali sisältää soijalesitiiniä
Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Kisqalia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja kertoo, montako tablettia sinun pitää ottaa ja minä päivinä ne otetaan. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. Älä muuta Kisqali-annosta äläkä lääkkeen ottoaikataulua keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Lääkärin määräämää suositeltua annosta ei saa ylittää.

Oikea Kisqali-annos

	Kisqalin suositeltava aloitusannos	**Tablettien määrä**
Varhaisvaiheen rintasyöpä	400 mg kerran vuorokaudessa	2 kpl 200 mg:n tabletteja
Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä	600 mg kerran vuorokaudessa	3 kpl 200 mg:n tabletteja
Huom: Yksi hoitojakso kestää 28 päivää. Ota Kisqali kerran vuorokaudessa kunkin 28 päivän hoitojakson päivinä 1–21 ja vain näinä päivinä. **Hoitojakson päivinä 22–28 ei oteta Kisqalia**.		

- Kisqali-pakkauksen kotelossa on kalenteri päivittäisten Kisqali-annosten seurantaan. Laita merkki ympyrään aina kun otat tabletin 28 päivän hoitojakson aikana.
- Lääkäri kertoo, montako Kisqali-tablettia sinun tulee ottaa; joissain tilanteissa (esim. maksa- tai munuaisvaivojen yhteydessä) lääkäri voi kehottaa sinua ottamaan pienemmän Kisqali-annoksen.

On hyvin tärkeää noudattaa lääkärin ohjeita. Jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa kehottaa sinua pienentämään annosta, tauottamaan Kisqali-hoidon tai lopettamaan sen kokonaan.

Milloin Kisqali otetaan
Ota Kisqali kerran vuorokaudessa samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Näin sinun on helpompi muistaa, milloin lääke pitää ottaa ja havaita mahdolliset haittavaikutukset, jotta voit ottaa viipymättä yhteyttä lääkäriisi.

Miten Kisqalia otetaan
Kisqali-tabletit niellään kokonaisina (niitä ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä). Älä koskaan ota tablettia, joka on rikkoutunut, halkeillut tai muutoin rikki.

Kisqali ruuan ja juoman kanssa
Ota Kisqali kerran vuorokaudessa samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin. Voit ottaa sen ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Kisqali-hoidon kesto
Ota Kisqali kerran vuorokaudessa kunkin 28 päivän hoitojakson päivinä 1–21. Jatka Kisqali-hoitoa niin pitkään kuin lääkäri määrää.

Varhaisvaiheen rintasyövässä suositeltu hoidon kesto on enintään 3 vuotta. Edenneessä tai etäpesäkkeisessä rintasyövässä kyseessä on pitkäaikaishoito. Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos otat enemmän Kisqalia kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut liian monta tablettia tai jos joku muu ottaa lääkettäsi, kysy heti neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Näytä samalla Kisqali-pakkaus. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos Kisqali-annos jää väliin
Jos oksennat lääkeannoksen ottamisen jälkeen tai lääkeannos unohtuu, jätä kyseisen päivän puuttuva annos ottamatta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi väliin jääneen annoksen. Odota, kunnes on aika ottaa seuraava aikataulunmukainen annos, ja ota sitten lääkeannoksesi tavanomaiseen tapaan.

Jos lopetat Kisqalin oton
Jos annoksesi on mielestäsi liian korkea tai matala ota yhteys hoitavaan lääkäriin. Älä lopeta Kisqalin käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Kisqali-hoidon lopettaminen voi aiheuttaa syövän pahenemisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lue tämä osio huolellisesti. Haittavaikutukset, jotka voivat olla vakavia on esitetty ensin ("**Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia**"), jonka jälkeen on esitetty kaikki muut haittavaikutukset ("**Muut mahdolliset haittavaikutukset**") laskevassa yleisyysjärjestyksessä.

Varhaisvaiheen rintasyöpä
Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia.
Lääkäri saattaa pienentää Kisqali-annostasi, tauottaa Kisqali-hoitosi tai lopettaa sen kokonaan.
Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista Kisqali-hoidon aikana:

- Kuume, hikoilu tai vilunväristykset, yskä, flunssan kaltaiset oireet, laihtuminen, hengenahdistus, verta limassa, haavaumat kehossa, kuumat tai kivuliaat alueet kehossa, ripuli tai vatsakipu tai hyvin väsynyt olo (infektioiden merkkejä tai oireita). *Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä).*
- Kuume, vilunväristykset, heikotus ja usein toistuvat infektiot, joiden oireena voi olla esimerkiksi nielukipu tai haavaumat suussa (veren valkosolujen vähyyden merkkejä). *Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä).* Nämä oireet voivat olla myös lymfosyyttien, erään valkosolutyypin, vähyyden merkkejä. *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).*
- Poikkeavat arvot verikokeesta, joka antaa tietoa maksan terveydestä (epänormaalit maksan toimintakokeet). *Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä).*

- Itsestään alkava verenvuoto tai itsestään tapahtuva mustelmanmuodostus (verihiutaleiden vähyyden merkkejä). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).*
- Veren pienentynyt kaliumpitoisuus, joka voi aiheuttaa häiriöitä sydämen rytmissä. *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).*
- Rintakipu tai epämukava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutokset (nopeus tai hitaus), sydämentykytys, pyörrytys, pyörtyminen, huimaus, huulten sinerrys, hengenahdistus, alaraajojen tai ihon turvotus (mahdollisia sydänvaivojen merkkejä). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).*
- Väsymys, ihon keltaisuus ja kutina tai silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi tai oksentelu, ruokahaluttomuus, kipu oikealla ylävatsalla, virtsan tumma tai ruskea väri, verenvuoto- tai mustelma-alttius (mahdollisia maksavaivojen merkkejä). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).*
- Keuhkojen tulehdus, joka voi aiheuttaa kuivaa yskää, rintakipua, kuumetta, hengenahdistusta ja hengitysvaikeuksia (mahdollisia merkkejä interstitiaalisesta keuhkosairaudesta/keuhkotulehduksesta, jotka vaikeina voivat olla hengenvaarallisia). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).*
- Nielukipu tai suun haavaumat, joiden yhteydessä sinulla on yhden kerran vähintään 38,3 °C kuumetta tai yli tunnin ajan yli 38 °C kuumetta ja/tai infektio (kuumeinen neutropenia). *Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).*

Muut mahdolliset haittavaikutukset
Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro asiasta lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Hyvin yleiset *(voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)*
- Kurkkukipu, nuha, kuume (hengitystieinfektion merkkejä)
- Kivulias, tiheä virtsaaminen (virtsatieinfektion merkkejä)
- Pahoinvointi
- Päänsärky
- Väsymys
- Heikotus
- Hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- Ripuli
- Ummetus
- Yskä
- Vatsakipu
- Kuume

Yleiset *(voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)*
- Ihottuma
- Heitehuimaus tai pyörrytys
- Väsymys, kalpeus (mahdollinen veren punasolujen vähyyden eli anemian merkki)
- Oksentelu
- Kutina
- Ääreisosien turvotus (käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus)
- Hengenahdistus, hengitysvaikeudet
- Suutulehdus (suun haavaumat ja ientulehdus)
- Kurkkukipu
- Veren pienentynyt kalsiumpitoisuus, joka voi joskus aiheuttaa kramppaamista
- Ruokahalun heikkeneminen
- Poikkeavat munuaisten toimintakoearvot verikokeissa (suuri veren kreatiniinipitoisuus)

Edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä
Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia.
Lääkäri saattaa pienentää Kisqali-annostasi, tauottaa Kisqali-hoitosi tai lopettaa sen kokonaan.
Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista Kisqali-hoidon aikana:

- Kuume, hikoilu tai vilunväristykset, yskä, flunssan kaltaiset oireet, laihtuminen, hengenahdistus, verta limassa, haavaumat kehossa, kuumat tai kivuliaat alueet kehossa, ripuli tai vatsakipu tai hyvin väsynyt olo (infektioiden merkkejä tai oireita). *Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä).*
- Kuume, vilunväristykset, heikotus ja usein toistuvat infektiot, joiden oireena voi olla esimerkiksi nielukipu tai haavaumat suussa (leukosyyttien tai lymfosyyttien, jotka ovat valkosolutyyppejä, vähyyden merkkejä). *Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä).*
- Poikkeavat arvot verikokeesta, joka antaa tietoa maksan terveydestä (epänormaalit maksan toimintakokeet). *Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä).*
- Itsestään alkava verenvuoto tai itsestään tapahtuva mustelmanmuodostus (verihiutaleiden vähyyden merkkejä. *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).*
- Kipeä kurkku tai suun haavaumia yksittäisen vähintään 38,3 °C kuume-episodin yhteydessä tai yli tunnin kestävä yli 38 °C kuume infektion kanssa/ilman infektiota (kuumeinen neutropenia). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).*
- Väsymys, ihon keltaisuus ja kutina tai silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi tai oksentelu, ruokahaluttomuus, kipu oikealla ylävatsalla, virtsan tumma tai ruskea väri, verenvuoto- tai mustelma-alttius (mahdollisia maksavaivojen merkkejä). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).*
- Veren pienentynyt kaliumpitoisuus, joka voi aiheuttaa häiriöitä sydämen rytmissä. *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).*
- Rintakipu tai epämukava tunne rinnassa, sydämen sykkeen muutokset (nopeus tai hitaus), sydämentykytys, pyörrytys, pyörtyminen, huimaus, huulten sinerrys, hengenahdistus, alaraajojen tai ihon turvotus (mahdollisia sydänvaivojen merkkejä). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).*
- Keuhkojen tulehdus, joka voi aiheuttaa kuivaa yskää, rintakipua, kuumetta, hengenahdistusta ja hengitysvaikeuksia (mahdollisia merkkejä interstitiaalisesta keuhkosairaudesta/keuhkotulehduksesta, jotka vaikeina voivat olla hengenvaarallisia). *Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).*
- Vakava infektio, johon liittyy sykkeen nopeutumista, hengenahdistusta tai hengityksen tihentymistä, kuumetta ja vilunväristyksiä (mahdollisia sepsiksen eli verenmyrkytyksen merkkejä; sepsis voi olla henkeä uhkaava). *Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).*
- Vaikeat ihoreaktiot, jotka voivat sisältää jonkin yhdistelmän mistä tahansa seuraavista oireista: ihottuma, punainen iho, rakkuloita huulissa, silmissä tai suussa, ihon kuoriutuminen, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet, suurentuneet imusolmukkeet (toksinen epidermaalinen nekrolyysi [TEN]). *Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).*

Muut mahdolliset haittavaikutukset
Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro asiasta lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Hyvin yleiset (*voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä*)

- Väsymys, kalpeus (mahdollinen veren punasolujen vähyyden eli anemian merkki)
- Kurkkukipu, nuha, kuume (hengitystieinfektion merkkejä)
- Kivulias, tiheä virtsaaminen (virtsatieinfektion merkkejä)
- Ruokahalun heikkeneminen
- Päänsärky
- Heitehuimaus tai pyörrytys
- Hengenahdistus, hengitysvaikeudet
- Yskä
- Pahoinvointi

- Ripuli
- Oksentelu
- Ummetus
- Vatsakipu
- Suutulehdus (suun haavaumat ja ientulehdus)
- Ylävatsavaivat (mahavaivat, ruoansulatusvaivat, närästys)
- Hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- Ihottuma
- Kutina
- Selkäkipu
- Väsymys
- Ääreisosien turvotus (käsien, nilkkojen ja jalkaterien turvotus)
- Kuume
- Heikotus.

Yleiset (*voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä*)
- Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (ruoansulatuskanavan infektion merkkejä)
- Veren pienentynyt kalsiumpitoisuus, joka voi joskus aiheuttaa kramppaamista
- Veren pienentynyt fosfaattipitoisuus
- Kiertohuimaus
- Silmien vetistys
- Kuivat silmät
- Veren pienentynyt kaliumpitoisuus, joka voi joskus aiheuttaa häiriöitä sydämen rytmissä
- Outo maku suussa
- Ihon kuivuus
- Ihon punoitus
- Valkopälvi (valkoisten läiskien kehittyminen iholle)
- Kurkkukipu
- Suun kuivuus
- Poikkeavat munuaisten toimintakoetulokset verikokeissa (suuri veren kreatiniinipitoisuus).

Harvinaiset (*voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta*)
- Ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kisqalin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Apteekki: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 10 kuukautta.
Potilas: Säilytä alle 25 °C enintään 2 kuukautta. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Älä ota tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kisqali sisältää

- Vaikuttava aine on ribosiklibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ribosiklibisuksinaattia vastaten 200 mg ribosiklibia.
- Muut aineet ovat:
  Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa; tyypin A krospovidoni, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa; magnesiumstearaatti; vedetön kolloidinen piidioksidi.
  Päällyste: musta rautaoksidi (E172); punainen rautaoksidi (E172); soijalesitiini (E322) (ks. kohta 2 ”Kisqali sisältää soijalesitiiniä”); polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu); talkki; titaanidioksidi (E171); ksantaanikumi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Kalvopäällysteiset Kisqali-tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean harmahtavanvioletteja, jakouurteettomia ja pyöreitä, ja niissä on toisella puolella kaiverrus ”RIC” ja toisella puolella kaiverrus ”NVR”.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: Pakkaukset, joissa 21, 42 tai 63 kalvopäällysteistä tablettia, ja monipakkaukset, joissa 63 (3 pakkausta à 21 tablettia), 126 (3 pakkausta à 42 tablettia) tai 189 (3 pakkausta à 63 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.
63 tabletin Kisqali-pakkaukset on tarkoitettu potilaille, jotka käyttävät ribosiklibin 600 mg:n vuorokausiannosta (3 tablettia kerran vuorokaudessa).
42 tabletin Kisqali-pakkaukset on tarkoitettu potilaille, jotka käyttävät ribosiklibin 400 mg:n vuorokausiannosta (2 tablettia kerran vuorokaudessa).
21 tabletin Kisqali-pakkaukset on tarkoitettu potilaille, jotka käyttävät ribosiklibin pienintä 200 mg:n vuorokausiannosta (1 tabletti kerran vuorokaudessa).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu