

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kisqali 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur ribociclib succinat, sem samsvarar 200 mg af ribociclibi (ribociclib.).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,344 mg sojalecítín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ljós gráfjólublá, án skoru, kringlótt ávöl með sniðbrúnum (u.þ.b. 11,1 mm í þvermál), með „RIC“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein án meinvarpa (early breast cancer)

Kisqali ásamt aromatasahemli er ætlað sem viðbótar meðferð hjá sjúklingum með hormónaviðtaka (HR)-jákvætt, manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2)-neikvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa þar sem mikil hætta er á endurkomu (sjá kafla 5.1 varðandi skilyrði fyrir vali).

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða meðan á tíðahvörfum stendur og hjá körlum skal nota LHRH-örva (gulbúsvakalosandi hormón) samhliða meðferð með aromatasahemli.

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Kisqali er ætlað til meðferðar hjá konum með HR-jákvætt, HER2-neikvætt staðbundið, langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum ásamt aromatasahemli eða fulvestranti sem upphafsmeðferð með lyfi með verkun á innkirtla, eða hjá konum sem hafa áður fengið innkirtlameðferð.

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða meðan á tíðahvörfum stendur skal nota LHRH-örva samhliða innkirtlameðferðinni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja meðferð með Kisqali.

HR-jákvætt, HER2-neikvætt, mat á stöðu

Val á sjúklingum fyrir meðferð með Kisqali sem byggist á HR og HER2 æxlistjáningu skal vera metið með þar til gerðu CE-merktu IVD (*in vitro* diagnostic) lækningatæki. Ef CE-merkt IVD er ekki til staðar skal nota annað gildað próf.

Skammtar

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Ráðlagður skammtur er 400 mg (tvær 200 mg filmuhúðaðar töflur) af ribociclibi einu sinni á dag í 21 dag samfelld, síðan er hlé í 7 daga og þannig næst 28 daga meðferðarlota. Sjúklingar með brjóstakrabbamein án meinvarpa skulu taka Kisqali þar til 3 ára meðferð er lokið, eða þar til endurkoma sjúkdóms á sér stað eða þar til óásættanleg eiturverkun kemur fram.

Þegar Kisqali er notað ásamt aromatasahemli er aromatasahemillinn ætlaður til inntöku einu sinni á dag samfelld alla 28 daga meðferðarlötu. Sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum (SmPC) aromatasahemilsins.

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða meðan á tíðahvörfum stendur og hjá körlum skal nota LHRH-örva samhliða meðferð með aromatasahemli.

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ráðlagður skammtur er 600 mg (þrjár 200 mg filmuhúðaðar töflur) af ribociclibi einu sinni á dag í 21 dag samfelld, síðan er hlé í 7 daga og þannig næst 28 daga meðferðarlota. Hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum á meðferð að halda áfram eins lengi og klínískur ávinningur er af meðferðinni eða þar til óásættanleg eiturverkun kemur fram.

Þegar Kisqali er notað ásamt aromatasahemli er aromatasahemillinn ætlaður til inntöku einu sinni á dag samfelld alla 28 daga meðferðarlötu. Sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum (SmPC) aromatasahemilsins.

Þegar Kisqali er notað ásamt fulvestranti er fulvestrant gefið í vöðva á dögum 1, 15 og 29 og síðan einu sinni í mánuði eftir það. Sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir fulvestrant.

Meðferð hjá konum fyrir tíðahvörf og meðan á tíðahvörfum stendur með samþykktum samsetningum Kisqali á einni að fela í sér LHRH-örva í samræmi við klínískar venjur á hverjum stað fyrir sig.

Skammtaaðlögun

Til að ráða bót á alvarlegum eða óbærilegum aukaverkunum getur þurft að gera tímabundið hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Kisqali. Ef nauðsynlegt er að minnka skammta eru leiðbeiningar um ráðlagðar skammtabreytingar í töflu 1.

Tafla 1 Leiðbeiningar um ráðlagðar skammtabreytingar

	Kisqali	
	Skammtur	Fjöldi 200 mg taflna
Brjóstakrabbamein án meinvarpa		
Upphafsskammtur	400 mg/dag	2
Skammtaminnkun	200 mg*/dag	1
Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum		
Upphafsskammtur	600 mg/dag	3
Fyrsta skammtaminnkun	400 mg/dag	2
Önnur skammtaminnkun	200 mg*/dag	1
* Ef þörf er á frekari skammtaminnkun undir 200 mg/dag á að hætta meðferð alfarið.		

Í töflum 2, 3, 4, 5 og 6 er yfirlit yfir leiðbeiningar um skammtahlé, skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar með Kisqali vegna ákveðinna aukaverkana. Klínískt mat læknisins sem sér um meðferðina er að fylgja meðferðaráætlun fyrir hvern sjúkling byggt á einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.4).

Gera á heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með Kisqali hefst. Eftir að meðferð er hafin á að gera heildarblóðkornatalningu á 2 vikna fresti fyrstu 2 meðferðarloturnar, í upphafi næstu 4 lota og síðan eins og við á klínískt.

Tafla 2 Breyting á skömmtum og aðgerðir – Daufkyrningafæð

	1. eða 2. stig* (heildarfjöldi daufkyrninga 1.000/mm ³ - ≤LLN)	3. stig* (heildarfjöldi daufkyrninga 500 - <1.000/mm ³)	3. stig* daufkyrningafæð með hita**	4. stig* (heildarfjöldi daufkyrninga <500/mm ³)
Daufkyrningafæð	Ekki þarf að breyta skömmtum	Skammtahlé þar til orðið ≤2. stigs. Hefja notkun Kisqali á ný með sama skammti. Ef 3. stigs eiturvefur kemur aftur fram: hlé á skömmtum þar til orðið ≤2. stigs, hefja þá meðferð með Kisqali á ný og minnka skammta um 1 skammtabil.	Skammtahlé þar til orðið ≤2. stigs. Hefja meðferð með Kisqali á ný og minnka skammta um 1 skammtabil	Skammtahlé þar til orðið ≤2. stigs. Hefja meðferð með Kisqali á ný og minnka skammta um 1 skammtabil.
* Stig samkvæmt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03 (CTCAE = Almennar skilgreiningar á aukaverkunum) ** 3. stigs daufkyrningafæð með hita í eitt skipti >38,3°C (eða 38°C og hærra lengur en í eina klst. og/eða með sýkingu samhliða) LLN: Neðri mörk eðlilegra gilda				

Fylgjast á með lifrarstarfsemi áður en meðferð með Kisqali hefst. Þegar meðferð er hafin á að gera lifrarpróf á 2 vikna fresti fyrstu 2 meðferðarloturnar, í upphafi næstu 4 meðferðarlota og síðan eftir því sem við á klínískt. Ef óeðlileg lifrarpróf af stigi ≥2 koma fram er mælt með tíðara eftirliti.

Tafla 3 Breyting á skömmtum og aðgerðir – Eiturverkun á lifur og gall

	1. stig* (> ULN – 3 x ULN)	2. stig* (>3 til 5 x ULN)	3. stig* (>5 til 20 x ULN)	4. stig* (>20 x ULN)
ASAT og/eða ALAT hækkun frá upphafsgildi ** án heildarbilirúbín- hækkunar yfir 2 x ULN	Ekki þarf að breyta skömmtum.	Upphafsstig <2. stig: Skammtahlé þar til orðið ≤ upphafsstig, hefja þá meðferð með Kisqali á ný með sömu skömmtum. Ef 2. stig kemur aftur fram á að hefja meðferð með Kisqali á ný með næsta skammti fyrir neðan. Upphafsstig = 2. stig: Ekki hlé á meðferð.	Hlé á skömmtum Kisqali þar til orðið ≤ upphafsstig, hefja þá meðferð á ný með næsta skammti fyrir neðan. Ef 3. stig kemur aftur fram á að hætta meðferð með Kisqali.	Hætta meðferð með Kisqali.
Hækkun ASAT og/eða ALAT ásamt heildarbilirúbín hækkun, án gallteppu	Ef ALAT og/eða ASAT >3 x ULN kemur fram ásamt heildarbilirúbíni >2 x ULN óháð upphafsstigi á að hætta meðferð með Kisqali.			

* Stig samkvæmt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03
(CTCAE = Almennar skilgreiningar á aukaverkunum)

** Upphafsgildi = gildi fyrir meðferð

ULN: Efri mörk eðlilegra gilda

Taka á hjartalínurit (ECG) áður en meðferð með Kisqali hefst hjá öllum sjúklingum.

Aðeins skal hefja meðferð með Kisqali hjá sjúklingum með QTcF gildi innan við 450 msek. Þegar meðferð með Kisqali er hafin á að endurtaka hjartalínurit u.þ.b. á degi 14 í fyrstu meðferðarlotu og síðan eins og við á klínískt.

Ef QTcF lenging verður meðan á meðferð stendur er mælt með tíðara hjartalínuriti hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa og með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum.

Tafla 4 Breyting á skömmtum og aðgerðir – QT lenging

QTcF* lenging	Brjóstakrabbamein án meinvarpa	Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum
>480 msek. og ≤500 msek.	Hlé á skömmtum Kisqali þar til QTcF nær <481 msek. á ný.	
	Hefja á ný með sama skammti.	Minnka niður í næsta skammt.
	Ef QTcF ≥ 481 msek. kemur fram á ný skal gera hlé á meðferð með Kisqali þar til QTcF nær <481 msek. á ný og hefja síðan meðferð aftur með næsta skammti fyrir neðan.	
>500 msek.	Hlé á skömmtum Kisqali þar til QTcF nær <481 msek. á ný og hefja síðan meðferð aftur með næsta skammti fyrir neðan. Ef QTcF > 500 msek. kemur fram á ný skal hætta meðferð með Kisqali.	
Ef QTcF bil er lengra en 500 msek. eða sýnir meiri breytingu frá upphafsgildi en 60 msek. ásamt margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes eða polymorphic ventricular tachycardia) eða teiknum/einkennum alvarlegra taktruflana, skal hætta notkun Kisqali fyrir fullt og allt.		
Athugið: Ef minnka þarf skammta niður fyrir 200 mg skal hætta notkun Kisqali.		
*OTcF = QT bil leiðrétt með Fridericia aðferð.		

Tafla 5 Breyting á skömmtum og aðgerðir – Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

	1. stig* (án einkenna)	2. stig* (með einkennum)	3. eða 4. stig* (svæsinn)
Millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga	Ekki þarf að breyta skömmtum. Hefja viðeigandi meðferð og haga eftirliti eins og við á klínískt.	Hlé á skömmtum þar til orðið ≤ 1 . stigs, hefja þá meðferð með Kisqali á ný með næsta skammti fyrir neðan**.	Hætta meðferð með Kisqali.
* Stig samkvæmt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03 (CTCAE = Almennar skilgreiningar á aukaverkunum) ** Meta skal bæði ávinning og áhættu fyrir einstaklinginn þegar íhugað er að hefja aftur meðferð með Kisqali.			

Tafla 6 Breyting á skömmtum og aðgerðir – Aðrar eiturvefkanir*

Aðrar eiturvefkanir	1. eða 2. stig**	3. stig**	4. stig**
	Ekki þarf að breyta skömmtum. Hefja viðeigandi meðferð og haga eftirliti eins og við á klínískt.	Hlé á skömmtum þar til orðið ≤ 1 . stigs, hefja þá meðferð með Kisqali á ný með sama skammti. Ef 3. stig kemur aftur fram á að hefja meðferð með Kisqali með næsta skammti fyrir neðan.	Hætta meðferð með Kisqali.
* Fyrir utan daufkyrningafæð, eiturvekun á lifur, QT lengingu og millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu. ** Stig samkvæmt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfa 4.03 (CTCAE = Almennar skilgreiningar á aukaverkunum)			

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir aromatasahemilinn, fulvestrant eða LHRH-örvann (gulbúsvakalosandi hormónið) sem gefin eru samhliða varðandi leiðbeiningar um skammtaaðlögun og aðrar viðeigandi upplýsingar um öryggi vegna hugsanlegra eiturvekana.

Breytingar á skömmtum við notkun Kisqali samhliða öflugum CYP3A4 hemlum

Forðast á notkun öflugra CYP3A4 hemla og íhuga á notkun annarra lyfja til samhliða notkunar sem ekki er eins líklegt að hamli CYP3A4. Ef sjúklingur verður að fá öflugan CYP3A4 hemil samhliða ribociclibi á að minnka skammt Kisqali (sjá kafla 4.5).

Ef skammtur ribociclibs er 600 mg einu sinni á dag og óhjákvæmilegt er að hefja gjöf öflugs CYP3A4 hemils samhliða á að minnka skammtinn í 400 mg.

Ef skammtur ribociclibs er 400 mg einu sinni á dag og óhjákvæmilegt er að hefja gjöf öflugs CYP3A4 hemils samhliða á að minnka skammtinn enn frekar í 200 mg.

Ef skammtur ribociclibs hefur verið minnkaður í 200 mg einu sinni á dag og óhjákvæmilegt er að hefja gjöf öflugs CYP3A4 hemils samhliða á að gera hlé á meðferð með Kisqali.

Vegna breytileika á milli sjúklinga er ráðlögð skammaaðlögun ekki endilega hagstæð hjá öllum sjúklingum, því er náið eftirlit með eiturvekunum ráðlagt. Ef notkun öfluga hemilsins er hætt á að hefja gjöf upphaflega skammts Kisqali aftur eins og hann var fyrir gjöf öfluga CYP3A4 hemilsins eftir a.m.k. 5 helmingunartíma öfluga CYP3A4 hemilsins (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. 200 mg upphafsskammtur er ráðlagður hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Kisqali hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa og skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum sem eru með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum þarf ekki að aðlaga skammta hjá þeim sem eru með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A); hjá sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) og verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) getur útsetning fyrir ribociclibi verið aukin (minna en 2-falt) og 400 mg upphafsskammtur Kisqali einu sinni á dag er ráðlagður (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kisqali hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Kisqali er ætlað til inntöku einu sinni á dag með mat eða án (sjá kafla 4.5). Hvetja skal sjúklinga til að taka skammtinn nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi, helst að morgni. Ef sjúklingur kastar upp eftir að skammturinn er tekinn eða gleymir skammti skal ekki taka annan skammt samdægurs. Taka skal næsta ávísaða skammt á venjulegum tíma. Töflurnar á að gleypa heilar og ekki að tyggja þær, mylja eða skipta þeim áður en þeim er kyngt. Ekki á að taka töflu inn sem er brotin, með sprungum eða skemmd að öðru leyti.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða jarðhnetum, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lífshættulegir sjúkdómar í innnyflum

Verkun og öryggi ribociclibs hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lífshættulega sjúkdóma í innnyflum.

Daufkyrningafæð

Byggt á alvarleika daufkyrningafæðar getur þurft að gera hlé á Kisqali meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 2 (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eiturverkun á lifur og gall

Gera á lifrarpróf áður en meðferð með Kisqali er hafin. Eftir að meðferð er hafin á að fylgjast með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Byggt á alvarleika transamínasahækkunar getur þurft að gera hlé á Kisqali meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 3 (sjá kafla 4.2 og 4.8). Ráðleggingar fyrir sjúklinga með ≥ 3 .stigs ASAT/ALAT hækkun við upphaf hafa ekki verið staðfestar.

Lenging QT bils

Forðast á notkun Kisqali hjá sjúklingum sem þegar eru með eða eru í verulegri hættu á lengingu QTc bils. Þetta eru m.a. sjúklingar með:

- heilkenni langs QT bils;
- ómeðhöndlaðan eða verulegan hjartasjúkdóm, m.a. nýlegt hjartadrep, hjartabilun, óstöðuga hjartaöng og hægsláttartruflanir;
- óeðlileg gildi blóðsalta.

Forðast á notkun Kisqali með lyfjum sem vitað er að lengja QTc bil og/eða öflugum CYP3A4 hemlum þar sem það getur leitt til þýðingarmikillar lengingar á QTcF bili (sjá kafla 4.2, 4.5 og 5.1). Ef meðferð með Kisqali samhliða öflugum CYP3A4 hemli er óhjákvæmileg skal breyta skammtinum af Kisqali eins og lýst er í kafla 4.2.

Byggt á niðurstöðum rannsóknar E2301 (MONALEESA-7) er ekki ráðlagt að nota Kisqali ásamt tamoxifeni (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Í rannsókn O12301C (NATALEE) kom fram lenging á QTcF bili sem var >60 msek. frá upphafsgildi hjá 19 (0,8%) sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli.

Meta á hjartalínurit áður en meðferð hefst. Meðferð með Kisqali á aðeins að hefja hjá sjúklingum með QTcF gildi innan við 450 msek. Hjartalínurit á að endurtaka á u.þ.b. degi 14 í fyrstu meðferðarlotu, síðan eins og við á klínískt (sjá kafla 4.2 og 4.8)

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að vera viðeigandi eftirlit með blóðsöltum (m.a. kalíum, kalsíum, fosfór og magnesíum) áður en meðferð hefst, í upphafi fyrstu 6 meðferðarlotanna og síðan eins og við á klínískt. Leiðrétta á öll frávik áður en meðferð með Kisqali er hafin og meðan á meðferð með Kisqali stendur.

Byggt á QT lengingu sem kemur í ljós meðan á meðferð stendur getur þurft að gera hlé á meðferð með Kisqali, minnka skammt eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 4 (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Í rannsókn E2301 (MONALEESA-7) kom fram lenging á QTcF bili sem var >60 msek. frá upphafsgildi hjá 14/87 (16,1%) sjúklinga á meðferð með Kisqali ásamt tamoxifeni og hjá 18/245 (7,3%) sjúklinga á meðferð með Kisqali ásamt aromatasahemli sem ekki er steri (NSAI).

Meta á hjartalínurit áður en meðferð hefst. Meðferð með Kisqali á aðeins að hefja hjá sjúklingum með QTcF gildi innan við 450 msek. Hjartalínurit á að endurtaka á u.þ.b. degi 14 í fyrstu meðferðarlotu og síðan eins og við á klínískt (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum á að vera viðeigandi eftirlit með blóðsöltum (m.a. kalíum, kalsíum, fosfór og magnesíum) áður en meðferð hefst, í upphafi fyrstu 6 meðferðarlotanna og síðan eins og við á klínískt. Leiðrétta á öll frávik áður en meðferð með Kisqali er hafin og meðan á meðferð með Kisqali stendur.

Byggt á QT lengingu sem kemur í ljós meðan á meðferð stendur getur þurft að gera hlé á meðferð með Kisqali, minnka skammt eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 4 (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá húðþekjudrepslosi í tengslum við meðferð með Kisqali. Ef fram koma teikn eða einkenni sem benda til alvarlegra húðviðbragða (t.d. versnandi útbreidd útbrot á húð, oft ásamt blöðrum eða slímhúðarsárum) skal tafarlaust stöðva meðferð með Kisqali.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu við notkun Kisqali. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna frá lungum sem gætu bent til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu en þau geta verið súrefnisskortur, hósti og mæði og breyta á skömmtum í samræmi við töflu 5 (sjá kafla 4.2).

Byggt á alvarleika millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu, sem getur verið banvænt, getur þurft að gera hlé á Kisqali meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 5 (sjá kafla 4.2).

Aukið kreatínín í blóði

Ribociclib getur aukið kreatínín í blóði sem hemill á flutningspróteinin OCT2 (organic cation transporter 2) og MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1) í nýrum sem eiga þátt í virkri seytingu kreatíníns úr nærpíplum (sjá kafla 4.5). Ef kreatínín eykst í blóði meðan á meðferð stendur er ráðlagt að leggja frekara mat á nýrnastarfsemi til að útiloka skerta nýrnastarfsemi.

CYP3A4 hvarfefni

Ribociclib er öflugur CYP3A4 hemill við 600 mg skammt og meðalöflugur CYP3A4 hemill við 400 mg skammt. Þannig að ribociclib getur milliverkað við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, sem getur aukið þéttni CYP3A4 hvarfefna í sermi (sjá kafla 4.5). Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliða notkun næmra CYP3A4 hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul og taka skal mið af samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyfið sem notað er samhliða varðandi leiðbeiningar vegna samhliða notkunar CYP3A4 hemla.

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagður 200 mg upphafsskammtur hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi er talinn leiða til um það bil 45% minni útsetningar miðað við hefðbundinn upphafsskammt sem nemur 600 mg hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum og eðlilega nýrnastarfsemi. Virkni þessa upphafsskammts hefur ekki verið rannsökuð. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi með nánu eftirliti með einkennum eiturverkunar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Kisqali stendur og í að minnsta kosti 21 dag eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Sojalecítín

Kisqali inniheldur sojalecítín. Sjúklingar með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja eiga ekki að nota Kisqali (sjá kafla 4.3).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efni sem geta aukið þéttni ribociclibs í plasma

Ribociclib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Því geta lyf sem hafa áhrif á CYP3A4 ensím virkni breytt lyfjahvörfum ribociclibs. Gjöf öfluga CYP3A4 hemilsins ritonavirs (100 mg tvisvar á dag í 14 daga) samhliða stökum 400 mg skammti af ribociclibi jók útsetningu fyrir ribociclibi (AUC_{inf}) 3,2-falt og hámarksþéttni (C_{max}) 1,7-falt hjá heilbrigðum þátttakendum miðað við þegar stakur 400 mg skammtur af ribociclibi var gefinn eingöngu. C_{max} minnkaði um 96% og AUC_{last} um 98% fyrir LEQ803 (aðalumbrotsefni ribociclibs sem var innan við 10% af útsetningu fyrir móðurefninu). Samkvæmt rannsóknum með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfahermi (PBPK) þar sem

ritonavir var gefið samhliða (100 mg tvisvar á dag) var áætluð aukning $C_{\max}$ 1,5-föld og $AUC_{0-24\text{klst}}$ 1,8-föld fyrir ribociclib (400 mg einu sinni á dag) við jafnvægi.

Forðast á notkun öflugra CYP3A4 hemla samhliða, þar á meðal en ekki takmarkað við: clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil og voriconazol (sjá kafla 4.4). Íhuga á notkun annarra lyfja samhliða þar sem minni líkur eru á CYP3A4 hömlun og fylgjast á með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast ribociclibi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Ef gjöf Kisqali samhliða CYP3A4 hemli er óhjákvæmileg á að breyta skammti Kisqali eins og lýst er í kafla 4.2. Reyndar eru engar klínískar upplýsingar um þessar skammtabreytingar. Vegna breytileika á milli sjúklinga er ráðlögð skammaaðlögun ekki endilega hagstæð hjá öllum sjúklingum, því er náð eftirlit með aukaverkunum sem tengjast ribociclibi ráðlagt. Ef eiturvekanir sem tengjast ribociclibi koma fram á að breyta skammtinum eða gera hlé á meðferðinni þar til eiturvekanir ganga til baka (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ef notkun öflugra CYP3A4 hemilsins er hætt og eftir a.m.k. 5 helmingunartíma CYP3A4 hemilsins (sjá SmPC fyrir CYP3A4 hemilinn sem um er að ræða) skal hefja gjöf sama skammts Kisqali aftur eins og hann var fyrir gjöf öflugra CYP3A4 hemilsins.

Rannsóknir með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfahermi benda til að við 600 mg skammt af ribociclibi geti meðalöflugur CYP3A4 hemill (erythromycin) aukið $C_{\max}$ 1,1-falt og AUC 1,1-falt fyrir ribociclib við jafnvægi. Rannsóknir með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfahermi benda til að meðalöflugur CYP3A4 hemill geti aukið $C_{\max}$ 1,1-falt og AUC 1,2-falt fyrir 400 mg af ribociclibi við jafnvægi. Áætluð áhrif af skammtinum 200 mg einu sinni á dag voru 1,3-föld aukning fyrir $C_{\max}$ og 1,5-föld fyrir AUC við jafnvægi. Ekki þarf að aðlaga skammta ribociclibs við upphaf meðferðar með vægum eða meðalöflugum CYP3A4 hemlum. Þó er ráðlagt að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast ribociclibi.

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að forðast greipaldin og greipaldinsafa. Þekkt er að þetta hamli cytókróm CYP3A4 ensínum og geti aukið útsetningu fyrir ribociclibi.

Efni sem geta dregið úr þéttni ribociclibs í plasma

Gjöf öflugra CYP3A4 virkjans rifampicins (600 mg á dag í 14 daga) samhliða stökum 600 mg skammti af ribociclibi minnkaði AUC_{inf} um 89% og $C_{\max}$ um 81%, fyrir ribociclib, miðað við stakan 600 mg skammt af ribociclibi einan sér hjá heilbrigðum einstaklingum. $C_{\max}$ fyrir LEQ803 jókst 1,7-falt og AUC_{inf} minnkaði um 27%. Notkun öflugra CYP3A4 virkja samhliða getur því dregið úr útsetningu og þar með aukið hættu á verkunarleysi. Forðast á notkun öflugra CYP3A4 virkja samhliða, þ.m.t. en ekki takmarkað við, fenytoin, rifampicin, carbamazepin og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*). Íhuga á notkun annars lyfs samhliða með enga eða lágmarks CYP3A4 virkjun.

Áhrif meðalöflugs CYP3A4 virkja á útsetningu fyrir ribociclibi hafa ekki verið rannsökuð. Rannsóknir með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfahermi benda til að meðalöflugur CYP3A4 virkir (efavirenz) geti minnkað $C_{\max}$ um 55% og AUC um 74% við jafnvægi ribociclibs, við 400 mg skammt af ribociclibi, og $C_{\max}$ um 52% og AUC um 71% við 600 mg skammt af ribociclibi. Samhliðanotkun meðalöflugra CYP3A4 virkja gæti því leitt til minnkaðrar útsetningar og í kjölfarið hættu á skertri verkun, sérstaklega hjá sjúklingum á meðferð með ribociclibi 400 mg eða 200 mg einu sinni á dag.

Efni sem Kisqali getur haft áhrif á plasmabéttni hjá

Ribociclib is er meðalöflugur eða öflugur CYP3A4 hemill og getur milliverkað við hvarfefni sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 sem getur aukið sermispéttni lyfs sem notað er samhliða.

Gjöf midazolams (CYP3A4 hvarfefni) samhliða mörgum skömmtum af Kisqali (400 mg) jók útsetningu fyrir midazolami um 280% (3,80-falt) hjá heilbrigðum einstaklingum miðað við þegar midazolam er gefið eingöngu. Rannsóknir með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfahermi benda til að Kisqali gefið í 600 mg skammti geti aukið AUC fyrir midazolam 5,2-falt. Því gildir almennt að þegar ribociclib er gefið samhliða öðrum lyfjum verður að leita ráða í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)

fyrir viðkomandi lyf varðandi leiðbeiningar um samhliðanotkun CYP3A4 hemla. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliðanotkun næmra CYP3A4 hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (sjá kafla 4.4). Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt næms CYP3A4 hvarfefnis með þröngan lækningalegan stuðul, þ.m.t. en ekki takmarkað við, alfentanil, ciclosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus og tacrolimus, þar sem útsetning fyrir þeim getur verið aukin fyrir tilstilli ribociclib.

Forðast á gjöf ribociclib samhliða eftirfarandi CYP3A4 hvarfefnum: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimoqid, quinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam.

Gjöf koffíns (CYP1A2 hvarfefni) samhliða mörgum skömmtum af Kisqali (400 mg) jók útsetningu fyrir koffíni um 20% (1,20-falt) hjá heilbrigðum einstaklingum miðað við gjöf koffíns eingöngu. Við klínískt viðeigandi 600 mg skammt segja rannsóknir með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfahermi fyrir um einungis væg hamlandi áhrif ribociclib á CYP1A2 hvarfefni (<2-föld aukning AUC).

Efni sem eru hvarfefni flutningspróteina

Mat *in vitro* bendir til að líkur séu á að ribociclib hamli áhrifum lyfjaflutningspróteinanna P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 og BSEP. Ráðlagt er að gæta varúðar og fylgjast með hugsanlegum eiturverkunum meðan á samhliðameðferð næmra hvarfefna þessara flutningspróteina sem eru með þröngan lækningalegan stuðul stendur, þ. á m. en takmarkast ekki við digoxin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin og metformin.

Milliverkanir lyfs og fæðu

Kisqali má gefa með mat eða án (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lyf sem auka sýrustig í maga

Ribociclib er mikið leysanlegt við eða undir sýrustigi 4,5 og í viðeigandi lífrænu umhverfi (bio-relevant media) (við pH 5,0 og 6,5). Gjöf ribociclib samhliða lyfjum sem auka sýrustig í maga var ekki metið í klínískri rannsókn. Breytt frásög ribociclib kom þó hvorki í ljós í greiningu á lyfjahvörfum né í lyfjahvarfagreiningu sem var án tillits til hólfa (non-compartmental).

Lyfjamilliverkanir ribociclib og letrozols

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og greiningu á lyfjahvörfum benda ekki til milliverkunar á milli ribociclib og letrozols þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

Lyfjamilliverkanir ribociclib og anastrozols

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein benda ekki til klínískt mikilvægrar milliverkunar á milli ribociclib og anastrozols þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

Lyfjamilliverkanir ribociclib og fulvestrants

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein benda ekki til klínískt mikilvægra áhrifa fulvestrants á útsetningu fyrir ribociclibi þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

Lyfjamilliverkanir ribociclib og tamoxifens

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein benda til þess að útsetning fyrir tamoxifen aukist um það bil 2-falt þegar ribociclib og tamoxifen eru gefin samhliða.

Lyfjamilliverkanir ribociclib og getnaðarvarnarlyfja til inntöku

Ekki hafa verið gerðar lyfjamilliverkanarannsóknir á ribociclibi og getnaðarvarnarlyfjum til inntöku (sjá kafla 4.6).

Milliverkanir sem gera má ráð fyrir

Lyf við hjartsláttartruflunum og önnur lyf sem geta lengt QT bil

Forðast skal gjöf Kisqali samhliða lyfjum sem þekkt er að geti lengt QT bil eins og lyf við hjartsláttartruflunum (þ.m.t. en ekki takmarkað við, amiodaron, disopyramide, procainamid, quinidin og sotalol) og öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QT bil (þ.m.t. en ekki takmarkað við, chloroquin, halofantrin, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, metadon, moxifloxacin, bepridil, pimoqid og ondansetron gefið í bláæð) (sjá kafla 4.4). Einnig er ekki ráðlagt að nota Kisqali ásamt tamoxifeni (sjá kafla 4.1, 4.4 og 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvörn

Útiloka ætti mögulega þungun áður en meðferð með Kisqali er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar og eru á meðferð með Kisqali eiga að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöföld hindrandi getnaðarvörn) meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 21 dag eftir að meðferð með Kisqali lýkur.

Meðganga

Engar fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir hafa verið gerðar hjá þunguðum konum. Byggt á niðurstöðum hjá dýrum getur ribociclib valdið fósturskaða þegar það er notað hjá þunguðum konum (sjá kafla 5.3). Kisqali er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort ribociclib berst í brjóstamjólki. Engar niðurstöður liggja fyrir um áhrif ribociclib á brjóstmylking eða áhrif ribociclib á mjólkurmyndun. Ribociclib og umbrotsefni þess berast auðveldlega yfir í mjólk hjá mjólkandi rottum. Sjúklingar á meðferð með Kisqali eiga ekki að vera með barn á brjósti í að minnsta kosti 21 dag eftir að síðasti skammturinn er tekinn.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi áhrif ribociclib á frjósemi. Byggt á rannsóknum hjá dýrum getur ribociclib skert frjósemi karla á barneignaraldri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kisqali getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu, sundli eða svima meðan á meðferð með Kisqali sendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Algengustu aukaverkanirnar (greint frá með tíðninni $\geq 20\%$) í niðurstöðunum þar sem tíðni fyrir Kisqali ásamt aromatasahemli er meiri en tíðni fyrir aromatasahemil eingöngu voru daufkyrningafæð, sýkingar, ógleði, höfuðverkur, þreyta, hvítkornafæð og óeðlileg lifrarpróf.

Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar (greint frá með tíðninni $\geq 2\%$) í niðurstöðunum þar sem tíðni fyrir Kisqali ásamt aromatasahemli er meiri en tíðni fyrir aromatasahemil eingöngu voru daufkyrningafæð, óeðlileg lifrarpróf og hvítkornafæð.

Skammtar voru minnkaðir vegna aukaverkana án tillits til orsakatengsla hjá 22,8% sjúklinga sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli í III. stigs klínísku rannsókninni. Greint var frá því að 19,7% sjúklinga sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli í III. stigs klínísku rannsókninni hættu meðferð fyrir fullt og allt.

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Algengustu aukaverkanirnar (greint frá með tíðninni $\geq 20\%$) í samanteknu niðurstöðunum þar sem tíðni fyrir Kisqali ásamt einhverju öðru lyfi er meiri en tíðni fyrir lyfleysu ásamt einhverju öðru lyfi voru daufkyrningafæð, sýkingar, ógleði, þreyta, niðurgangur, hvítkornafæð, uppköst, höfuðverkur, hægðatregða, hárlos, hósti, útbrot, bakverkur, blóðleysi og óeðlileg lifrarpróf.

Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar (greint frá með tíðninni $\geq 2\%$) í samanteknu niðurstöðunum þar sem tíðni fyrir Kisqali ásamt einhverju öðru lyfi er meiri en tíðni fyrir lyfleysu ásamt einhverju öðru lyfi voru daufkyrningafæð, hvítkornafæð, óeðlileg lifrarpróf, eitilfrumnafæð, sýkingar, bakverkur, blóðleysi, þreyta, blóðfosfatlækkun og uppköst.

Skammtar voru minnkaðir vegna aukaverkana án tillits til orsakatengsla hjá 39,5% sjúklinga sem fengu Kisqali í III. stigs rannsóknunum óháð samhliða lyfjameðferð. Greint var frá því að 8,7% sjúklinga sem fengu Kisqali og einhverja samhliða lyfjameðferð í III. stigs rannsóknunum hættu meðferð fyrir fullt og allt.

Tafla með aukaverkunum

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Heildarmat á öryggi Kisqali er byggt á niðurstöðum frá 2.525 sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli og sem tóku þátt í slembuðu, opnu III. stigs rannsókninni NATALEE.

Miðgildi lengdar útsetningar fyrir ribociclibi við rannsóknina var 33,0 mánuðir, þar sem 69,4% sjúklinganna voru útsettir í >24 mánuði og 42,8% sjúklinga luku 36 mánaða meðferðaráætlun með ribociclibi.

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Heildarmat á öryggi Kisqali er byggt á samanteknum niðurstöðum frá 1.065 sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt innkirtlameðferð (N=582 ásamt aromatasahemli og N=483 ásamt fulvestranti) og sem tóku þátt í slembuðum, tvíblindum III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI undirhópi og MONALEESA-3.

Miðgildi lengdar útsetningar fyrir rannsóknarmeðferðinni, fyrir samanteknu niðurstöðurnar úr III. stigs rannsóknunum, var 19,2 mánuðir, þar sem 61,7% sjúklinganna voru útsettir í ≥ 12 mánuði.

Aukaverkanir úr klínísku III. stigs rannsóknunum (tafla 7) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa og hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffærakerfi. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni þar sem algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Auk þess byggist viðkomandi tíðniflokkun fyrir hverja aukaverkun á eftirfarandi reglu (CIOMS III): mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 7 Aukaverkanir sem komu fram í klínísku III. stigs rannsóknunum og eftir markaðssetningu lyfsins

Tíðni	Sjúklingar með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem fá 400 mg af ribociclibi sem upphafsskammt	Sjúklingar með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fá 600 mg af ribociclibi sem upphafsskammt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	Sýkingar ¹	Sýkingar ¹
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Daufkyrningafæð, hvítkornafæð	Daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi, eitelfrumnafæð
Algengar	Blóðleysi, blóðflagnafæð, eitelfrumnafæð	Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð með hita
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð með hita	-
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	-	Minnkuð matarlyst
Algengar	Blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst	Blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðfosfatlækkun
Taugakerfi		
Mjög algengar	Höfuðverkur	Höfuðverkur, sundl
Algengar	Sundl	Svimi
Augu		
Algengar	-	Aukið táraflæði, augnþurrkur
Hjarta		
Algengar	-	Yfirlið
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Hósti	Mæði, hósti
Algengar	Mæði, millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga	Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkur ²	Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, kviðverkur ² , munnbólga, meltingartruflanir
Algengar	Uppköst, munnbólga ³	Bragðskynstruflun
Lifur og gall		
Algengar	Eiturverkun á lifur ⁴	Eiturverkun á lifur ⁴
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Hárlos	Hárlos, útbrot ⁵ , kláði
Algengar	Útbrot ⁵ , kláði	Húðþurrkur, roði, skjallblettur (vitiligo)
Mjög sjaldgæfar	-	Regnbogaroði
Tíðni ekki þekkt	-	Húðþekjudrepslos
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	-	Bakverkur

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Þreyta, þróttleysi, hiti	Þreyta, þjúgur á útlimum, hiti, þróttleysi
Algengar	Þjúgur á útlimum, verkur í munni og koki	Verkur í munni og koki, munnþurrkur
Rannsóknaniðurstöður		
Mjög algengar	Óeðlileg lifrarpróf ⁶	Óeðlileg lifrarpróf ⁶
Algengar	Aukið kreatínín í blóði, QT lenging samkvæmt hjartalínuriti	Aukið kreatínín í blóði, QT lenging samkvæmt hjartalínuriti
¹ Sýkingar: þvagfærasýkingar, öndunarærasýkingar, maga- og garnabólga (aðeins hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum), sýklasótt (<1% aðeins hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum). ² Kviðverkur: kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar. ³ Munnbólga samhliða brjóstakrabbameini án meinvarpa felur í sér eftirfarandi: munnbólga, bólga í slímhúð. ⁴ Eiturverkun á lifur: lifrarfrumueyðing, lifrarfrumuskemmdir (aðeins hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum), lifrarskaði af völdum lyfs (<1% hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa og hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum), eiturverkun á lifur, lifrabíllun (aðeins hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum), sjálfsnæmislifrabólga (eitt tilvik hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa og eitt tilvik hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum). ⁵ Útbrot: útbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með kláða. ⁶ Óeðlileg lifrarpróf: hækkun ALAT, hækkun ASAT, hækkað bilirúbín í blóði.		

Lýsing á völdum aukaverkunar

Daufkyrningafæð

Í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa var daufkyrningafæð algengasta aukaverkunin sem greint var frá (62,5%) og greint var frá 3. eða 4. stigs fækkun daufkyrninga (byggt á rannsóknaniðurstöðum) hjá 45,1% sjúklinga sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli.

Hjá sjúklingunum með brjóstakrabbamein án meinvarpa og 2., 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð var miðgildistími þar til hún kom fram 0,6 mánuðir hjá þeim sjúklingum sem fengu aukaverkunina. Miðgildistími fram að hjöðnun aukaverkunar af stigi ≥ 3 (að eðlilegu gildi eða <3 . stigi) var 0,3 mánuðir hjá þeim sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli í kjölfarið á meðferðarhléi og/eða skammtaminnkun og/eða að meðferð var hætt. Greint var frá daufkyrningafæð með hita hjá 0,3% sjúklinga sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli. Meðferð var hætt vegna daufkyrningafæðar í örfáum tilvikum (1,1%) hjá sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum var daufkyrningafæð algengasta aukaverkunin sem greint var frá (75,4%) og greint var frá 3. eða 4. stigs fækkun daufkyrninga (byggt á rannsóknaniðurstöðum) hjá 62,0% sjúklinga sem fengu Kisqali ásamt einhverju öðru lyfi.

Hjá sjúklingunum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum og 2., 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð var miðgildistími þar til hún kom fram 17 dagar hjá þeim sjúklingum sem fengu aukaverkunina. Miðgildistími fram að hjöðnun aukaverkunar af stigi ≥ 3 (að eðlilegu gildi eða <3 . stigs) var 12 dagar hjá þeim sem fengu Kisqali ásamt einhverju öðru lyfi í kjölfarið á meðferðarhléi og/eða skammtaminnkun og/eða að meðferð var hætt. Greint var frá daufkyrningafæð með hita hjá um 1,7% sjúklinga sem fengu Kisqali í III. stigs rannsóknunum. Meðferð var hætt vegna daufkyrningafæðar í örfáum tilvikum (0,8%) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Gefa á öllum sjúklingum fyrirmæli um að greina tafarlaust frá hita sem kemur fram.

Eiturverkun á lifur og gall

Í klínísku III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa og með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum kom fram aukning transamínasa.

Í klínísku III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa var hærra hlutfall eiturverkana á lifur og gall hjá sjúklingum sem fengu Kísqali ásamt aromatasahemli en hjá þeim sem fengu aromatasahemli eingöngu (26,4% miðað við 11,2%, tilgreint í sömu röð), þar sem greint var frá fleiri 3./4. stigs aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu Kísqali ásamt aromatasahemli (8,6% miðað við 1,7%, tilgreint í sömu röð). Samtímis hækkun á ALAT eða ASAT meiri en þreföld eðlileg efri mörk og á heildarbilirúbíni meiri en tvöföld eðlileg efri mörk og eðlilegur alkalískur fosfatasi kom fram hjá 8 sjúklingum sem fengu Kísqali ásamt aromatasahemli (hjá 6 sjúklingum urðu ALAT eða ASAT gildi aftur eðlileg innan 65 til 303 daga eftir að meðferð með Kísqali var hætt).

Greint var frá að hlé væri gert á meðferð vegna eiturverkunar á lifur og gall hjá 12,4% sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem fengu Kísqali ásamt aromatasahemli, aðallega vegna ALAT hækkunar (10,1%) og/eða ASAT hækkunar (6,8%). Greint var frá aðlögun skammta vegna eiturverkunar á lifur og gall hjá 2,6% sjúklinga sem fengu Kísqali ásamt aromatasahemli, aðallega vegna ALAT hækkunar (1,9%) og/eða ASAT hækkunar (0,6%). Meðferð með Kísqali var hætt vegna óeðlilegra lifrarprófa hjá 8,9% sjúklinga og vegna eiturverkunar á lifur hjá 0,1% sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í klínísku III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa komu 80,9% (165/204) af 3. eða 4. stigs hækkunum á ALAT eða ASAT fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar. Hjá þeim sem fengu 3. eða 4. stigs hækkun á ALAT/ASAT var miðgildistími þar til hækkunin kom fram 2,8 mánuðir hjá þeim sem fengu Kísqali ásamt aromatasahemli. Miðgildistími þar til hækkunin gekk til baka (að eðlilegu gildi eða ≤ 2 . stigs) var 0,7 mánuðir hjá þeim sem fengu Kísqali ásamt aromatasahemli.

Í klínísku III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum var hærra hlutfall eiturverkana á lifur og gall hjá sjúklingum sem fengu Kísqali ásamt einhverju öðru lyfi en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt einhverju öðru lyfi (27,3% miðað við 19,6%, tilgreint í sömu röð), þar sem greint var frá fleiri 3./4. stigs aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu Kísqali ásamt einhverju öðru lyfi (13,2% miðað við 6,1%, tilgreint í sömu röð). Greint var frá 3. eða 4. stigs hækkun á ALAT (11,2% miðað við 1,7%) og ASAT (7,8% miðað við 2,1%) hjá þeim sem fengu Kísqali annars vegar og lyfleysu hins vegar. Samtímis hækkun á ALAT eða ASAT meiri en þreföld eðlileg efri mörk og á heildarbilirúbíni meiri en tvöföld eðlileg efri mörk og eðlilegur alkalískur fosfatasi, án gallteppu, kom fram hjá 6 sjúklingum (4 sjúklingum í rannsókn A2301 [MONALEESA-2], gildin hjá þeim urðu aftur eðlileg innan 154 daga og 2 sjúklingum í rannsókn F2301 [MONALEESA-3], gildin hjá þeim urðu aftur eðlileg eftir 121 og 532 daga, tilgreint í sömu röð, eftir að meðferð með Kísqali var hætt). Ekki var greint frá neinum slíkum tilvikum í rannsókn E2301 (MONALEESA-7).

Greint var frá að hlé væri gert á meðferð og/eða skammta aðlögun vegna eiturverkunar á lifur og gall hjá 12,3% sjúklinga með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fengu Kísqali ásamt einhverju öðru lyfi, aðallega vegna ALAT hækkunar (7,9%) og/eða ASAT hækkunar (7,3%). Meðferð með Kísqali ásamt einhverju öðru lyfi vegna óeðlilegra lifrarprófa var hætt hjá 2,4% og hjá 0,3% vegna eiturverkunar á lifur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í klínísku III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum komu 70,9% (90/127) af 3. eða 4. stigs hækkunum á ALAT eða ASAT fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar. Hjá þeim sem fengu 3. eða 4. stigs hækkun á ALAT/ASAT var miðgildistími þar til hækkunin kom fram 92 dagar hjá þeim sem fengu Kísqali ásamt einhverju öðru lyfi. Miðgildistími þar til hækkunin gekk til baka (að eðlilegu gildi eða ≤ 2 . stigs) var 21 dagar hjá þeim sem fengu Kísqali ásamt einhverju öðru lyfi.

QT lenging

Í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa var greint frá lengingu á QT bili hjá 5,3% sjúklinga sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli og 1,4% sjúklinga sem fengu aromatasahemil eingöngu. Hjá þeim sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli kom lenging á QT bili aðallega fram sem QT lenging samkvæmt hjartalínuriti (4,3%) sem var eina staðfesta aukaverkunin af völdum Kisqali. Greint var frá skammtahléi hjá 1,1% sjúklinga sem fengu Kisqali vegna lengingar QT bils á hjartalínuriti og yfirliðs. Greint var frá skammtaaðlögun hjá 0,1% sjúklinga sem fengu Kisqali vegna lengingar QT bils á hjartalínuriti.

Miðlæg greining á niðurstöðum hjartalínurits sýndi minnst eitt tilvik >480 msek. frá upphafsgildi QTcF hjá 10 sjúklingum (0,4%) sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli og hjá 4 sjúklingum (0,2%) sem fengu aromatasahemil eingöngu. Hjá sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli og voru með QTcF lengingu > 480 msek. var miðgildistími fram að lengingu 15 dagar og þessar breytingar gengu til baka þegar hlé var gert á skömmtum og/eða skammtar minnkaðir. Breyting á QTcF bili sem nam >60 msek. frá upphafsgildi kom fram hjá 19 sjúklingum (0,8%) sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli og QTcF bil sem nam >500 msek. eftir upphafsgildi kom fram hjá 3 sjúklingum (0,1%) sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli.

Í rannsókn E2301 (MONALEESA-7) hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum var meðalaukning á QTcF frá upphafsgildi sem kom fram um það bil 10 msek. hærrí hjá undirhópnum sem fékk tamoxifen ásamt lyfleysu samanborið við undirhópinn sem fékk NSAI ásamt lyfleysu sem bendir til þess að tamoxifen eitt sér valdi lengingu á QTcF sem getur haft áhrif á QTcF gildin sem komu fram hjá hópnum sem fékk Kisqali ásamt tamoxifen. Hjá hópnum sem fékk lyfleysu kom fram aukning á QTcF bili um >60 msek. frá upphafsgildi hjá 6/90 (6,7%) sjúklinga sem fengu tamoxifen og ekki hjá neinum sjúklingi sem fékk NSAI (sjá kafla 5.2). Aukning á QTcF bili um >60 msek. frá upphafsgildi kom fram hjá 14/87 (16,1%) sjúklinga á meðferð með Kisqali ásamt tamoxifen og hjá 18/245 (7,3%) sjúklinga á meðferð með Kisqali ásamt NSAI. Ekki er ráðlagt að nota Kisqali ásamt tamoxifen (sjá kafla 5.1).

Í klínísku III. stigs rannsóknunum kom minnst eitt tilvik lengingar á QT bili (þ.m.t. QT lenging samkvæmt hjartalínuriti og yfirlið) fram hjá 9,3% sjúklinga með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli eða fulvestranti og hjá 3,5% þeirra sem fengu lyfleysu ásamt aromatasahemli eða fulvestranti. Yfirferð á niðurstöðum hjartalínurits sýndi að 15 sjúklingar (1,4%) voru með >500 msek. frá upphafsgildi QTcF og 61 sjúklingur (5,8%) voru með >60 msek. aukningu frá upphafsgildi QTcF bils. Ekki var greint frá margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes). Greint var frá skammtahléi/skammtaaðlögun hjá 2,9% sjúklinga sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli eða fulvestranti vegna lengingar QT bils á hjartalínuriti og yfirliðs.

Greiningin á niðurstöðum hjartalínurits sýndi minnst eitt tilvik >480 msek. frá upphafsgildi QTcF hjá 55 sjúklingum (5,2%) sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli eða fulvestranti og hjá 12 sjúklingum (1,5%) sem fengu lyfleysu ásamt aromatasahemli eða fulvestranti. Hjá sjúklingum sem voru með QTcF lengingu >480 msek. var miðgildistími fram að lengingu 15 dagar óháð lyfjasamsetningu og þessar breytingar gengu til baka þegar hlé var gert á skömmtum og/eða skammtar minnkaðir (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínísku III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa fengu 983 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi og 71 sjúklingur með meðalskerta nýrnastarfsemi meðferð með ribociclibi. Enginn sjúklingur með verulega skerta nýrnastarfsemi tók þátt (sjá kafla 5.1).

Í lykilrannsóknunum þremur fengu 341 sjúklingur með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum og vægt skerta nýrnastarfsemi og 97 sjúklingar með meðalskerta nýrnastarfsemi meðferð með ribociclibi. Enginn sjúklingur með verulega skerta nýrnastarfsemi tók þátt (sjá kafla 5.1). Fylgni var milli þess hversu mikil skerðing var á nýrnastarfsemi í upphafi og gilda kreatíníns í blóði meðan á meðferðinni stóð. Lítillega aukin tíðni QT lengingar og blóðflagnafæðar

kom fram hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Varðandi eftirlit og ráðleggingar um breytingar á skömmtum fyrir þessar eiturverkanir, sjá kafla 4.2 og 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einungis er um að ræða takmarkaða reynslu af tilkynntum tilvikum um ofskömmun Kisqali. Við ofskömmun geta einkenni eins og ógleði og uppköst komið fram. Auk þess geta áhrif á blóðmynd (t.d. daukfyrningafæð, blóðflagnafæð) eiturverkun og hugsanlega QTc lenging komið fram. Í öllum tilvikum ofskömmunar á að hefja almenna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EF02

Verkunarháttur

Ribociclib er sértækur hemill cyclín-háðra kínasa (cyclin-dependent kinases, CDK) 4 og 6, sem leiðir til 50% hömlunar (IC₅₀) gildanna 0,01 (4,3 ng/ml) (CDK4) og 0,039 µM (16,9 ng/ml) (CDK6) í lífegreiningu. Þessir kínasar eru virkjaðir með bindingu við D-cyclín og skipta höfuðmáli í merkjaferli sem leiðir til framvindu frumufertilis og frumfjölgunar. Cyclín D-CDK4/6 complex stjórna framvindu frumufertilis með fosfórun sjónukímfrumnaæxlis próteins (retinoblastoma próteins (pRb)).

In vitro, dregur ribociclib úr fosfórun pRb sem leiðir til stöðvunar í G1 fasa frumufertilisins, dregur úr fjölgun og öldrunarvipgerð (senescent phenotype) í brjóstakrabbameinslíkönum. Meðferð *in vivo* eingöngu með ribociclibi leiddi til minnkunar æxlis sem er í samræmi við hömlun á pRb fosfórun.

Í *in vivo* rannsóknum með estrogenviðtaka-jákvæðu ósamgena líkani á brjóstakrabbameini frá sjúklingi leiddi samsetningin ribociclib og andestrogen (þ.e. letrozol) til mikið meiri hömlunar á æxlisvexti með viðvarandi æxlisminnkun og seinkuðum endurvexti æxlis eftir stöðvun skammta miðað við hvort efni fyrir sig. Ribociclib getur einnig haft ónæmisstýrandi áhrif hjá sjúklingum eftir gjöf og dregið úr fjölda T-stýrifrumna og hlutfallslegum gildum CD3+ T-frumna. Að auki var lagt mat á *in vivo* verkun ribociclibs gegn æxlum ásamt fulvestranti hjá músum með ónæmisbrest sem bera ZR751 ER+ ósamgena ágræðslu brjóstakrabbameins hjá mönnum og leiddi notkun ásamt fulvestranti til fullkominnar hömlunar á vexti æxlis.

Við prófun á frumulínum brjóstakrabbameins með þekkta ER stöðu kom í ljós að ribociclib er áhrifaríkara hjá ER+ brjóstakrabbameins frumulínum en þegar um ER- er að ræða. Í forklínískum líkönum sem rannsökuð hafa verið hingað til var pRb á óbreyttu formi nauðsynlegt fyrir virkni ribociclibs.

Raflífeðlisfræði hjartans

Röð hjartlínurita sem tekin voru þrjú í röð (triplicate) var safnað saman eftir stakan skammt og við jafnvægi til að meta áhrif ribociclibs á QTc bil hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein. Greining á lyfjahvörfum og lyfhrifum var gerð á alls 997 sjúklingum sem fengu ribociclib í skömmtum á bilinu 50 til 1.200 mg. Greiningin benti til að ribociclib valdi aukningu á QTc bili sem er háð þétni.

Hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum var metin meðalbreyting á QTcF frá upphafsgildi fyrir 600 mg af Kisqali ásamt NSAI eða fulvestranti 22,0 msek. (90% CI: 20,56; 23,44) og 23,7 msek. (90% CI: 22,31; 25,08), tilgreint í sömu röð, við margfeldismeðaltal C_{max} við jafnvægi samanborið við 34,7 msek. (90% CI: 31,64; 37,78) þegar notað ásamt tamoxifeni (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa getur svipuð lenging á QTc bili háð þéttni átt sér stað. Gert er ráð fyrir að áætluð meðalbreyting á QTcF frá upphafsgildi sé minni hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem fá 400 mg af Kisqali en hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fá 600 mg af Kisqali.

Verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Rannsókn CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali var metið í slembaðri, opinni, fjölsetra III. stigs klínískri rannsókn í meðferð hjá konum fyrir/eftir tíðahvörf og körlum með hormónaviðtaka-jákvætt og HER2-neikvætt brjóstkrabbamein án meinvarpa af líffærafræðilegu stigi II eða III og með mikla hættu á endurkomu, burtséð frá stöðu eitla, ásamt aromatasahemli (aromatasahemill, letrozol eða anastrozol) samanborið við aromatasahemil eingöngu og var krabbameinið sem hér segir:

- Líffærafræðilegt stig IIB-III, eða
- Líffærafræðilegt stig IIA sem er annaðhvort:
 - Jákvæðir eitlar eða
 - Neikvæðir eitlar, og:
 - Vefjafræðileg gráða 3, eða
 - Vefjafræðileg gráða 2, ásamt einhverjum af eftirfarandi viðmiðum:
 - $Ki67 \geq 20\%$
 - Mikil áhætta samkvæmt genaprófi

Konur fyrir tíðahvörf og karlar fengu einnig goserelin. Í NATALEE var farið að viðmiðum fyrir TNM-stigun og sjúklingar sem tóku þátt voru með mismunandi dreifingu krabbameins í eitlum eða ef krabbameinið hafði ekki dreift sér í eitla annaðhvort æxlisstærð >5 cm eða æxlisstærð 2-5 cm og annaðhvort stig 2 (og mikla erfðafræðilega áhættu eða $Ki67 \geq 20\%$) eða stig 3.

Alls var 5.101 sjúklingi, þ.m.t. 20 karlmönnum, slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort 400 mg af Kisqali og aromatasahemil ($n=2.549$) eða aromatasahemil eingöngu ($n=2.552$). Slembiröðun í meðferð var lagskipt eftir líffærafræðilegu stigi (flokkur II [$n=2.154$ (42,2%)] miðað við flokk III [$n=2.947$ (57,8%)]), fyrri meðferð (krabbameinslyfjameðferð sem undirbúningsmeðferð/viðbótarmedferð, Já [$n=4.432$ (86,9%)] miðað við Nei [$n=669$ (13,1%)]), stöðu tíðahvarfa (konur fyrir tíðahvörf og karlar [$n=2.253$ (44,2%)] miðað við konur eftir tíðahvörf [$n=2.848$ (55,8%)] og svæði (Norður-Ameríka/Vestur-Evrópa/Eyjaálfa [$n=3.128$ (61,3%)] miðað við aðra heimshluta [$n=1.973$ (38,7%)]). Kisqali var gefið til inntöku í skammtinum 400 mg á dag í 21 dag samfellt, fylgt eftir með 7 daga hléi án meðferðar í samsettri meðferð með 2,5 mg af letrozoli eða 1 mg af anastrozoli til inntöku einu sinni á dag í 28 daga. Goserelin var gefið í skammti sem nam 3,6 mg sem vefjalyf gefið með inndælingu undir húð á degi 1 í hverri 28 daga lotu. Meðferð með Kisqali var haldið áfram þar til 3 ára meðferð lauk frá slembiröðunardegi (u.þ.b. 39 lotur).

Miðgildi aldurs sjúklinganna í rannsókninni var 52 ár (á bilinu 24 til 90). 15,2% sjúklinga voru 65 ára og eldri, þ. á m. voru 123 sjúklingar (2,4%) 75 ára og eldri. Sjúklingarnir sem tóku þátt voru hvítir (73,4%), asískir (13,2%) og svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna (1,7%). Hjá öllum sjúklingunum var færnistaða (ECOG) 0 eða 1. Alls höfðu 88,2% sjúklinga fengið krabbameinslyfjameðferð sem undirbúningsmeðferð eða viðbótarmedferð og 71,6% hafði fengið innkirtlameðferð sem undirbúningsmeðferð eða viðbótarmedferð innan 12 mánaða áður en þátttaka hófst í rannsókninni.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án ífarandi sjúkdóms (iDFS, invasive disease-free survival), skilgreind sem tíminn frá slembiröðun þar til eftirfarandi kom fram í fyrsta sinn: staðbundin ífarandi endurkoma í brjósti, svæðisbundin ífarandi endurkoma, endurkoma í önnur líffæri, dauðsfall (af öllum ástæðum), ífarandi brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu eða annað frumkomið ífarandi krabbamein ekki í brjósti (annað en grunnfrumu- og flöguþekjukrabbamein í húð).

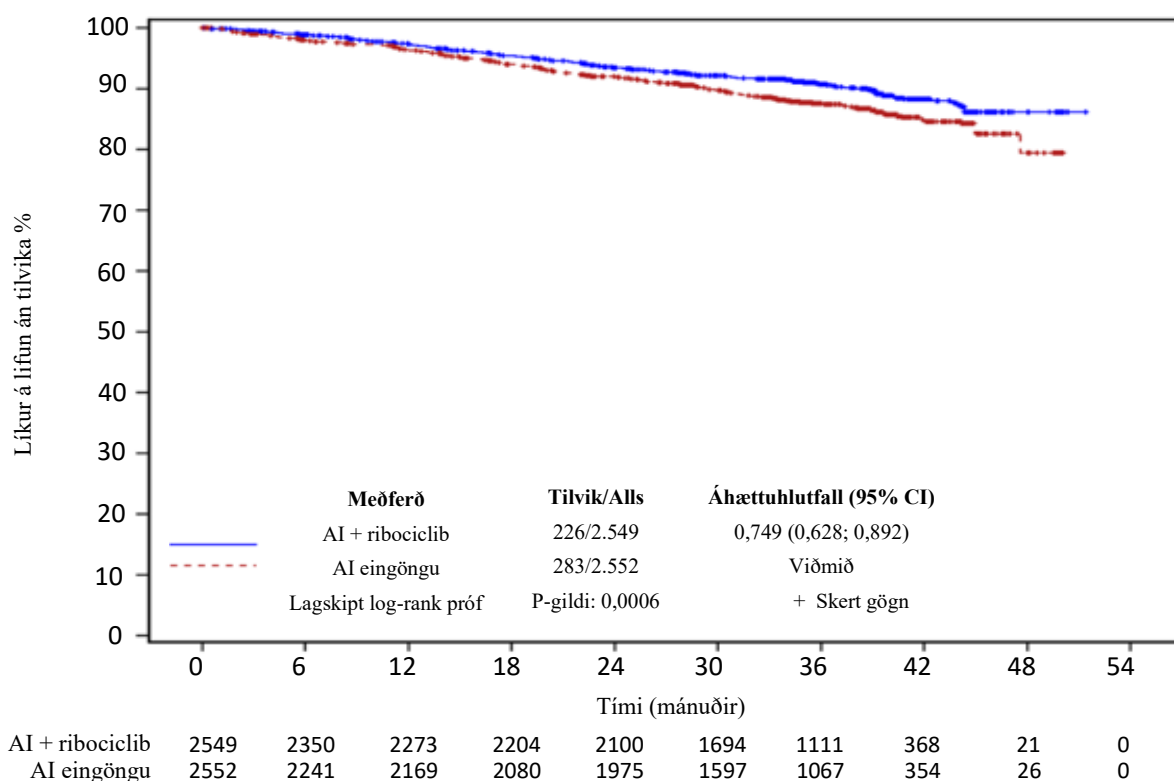
Aðalendapunktur rannsóknarinnar var náð í aðalgreiningunni (lokunardagur 11. janúar 2023). Tölfræðilega marktæk framför kom fram hvað varðar lifun án ífarandi sjúkdóms (áhættuhlutfall: 0,748; 95% CI: 0,618; 0,906; p-gildi samkvæmt einhliða lagskiptu log-rank prófi 0,0014) hjá sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt aromatasahemli samanborið við aromatasahemil eingöngu. Samsvarandi niðurstöður komu fram hjá undirhópum með tilliti til líffærafræðilegs stigs, stöðu tíðahvarfa, svæðis, stöðu eitla, aldurs, kynþáttar, fyrri krabbameinsmeðferðar sem viðbótarmeðferðar/undirbúningsmeðferðar eða hormónameðferða.

Upplýsingar úr annarri greiningu (lokunardagur 21. júlí 2023) eru teknar saman í töflu 8 og Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án ífarandi sjúkdóms kemur fram á mynd 1. Miðgildi meðferðarlengdar þegar lokagreining fór fram á lifun án ífarandi sjúkdóms var u.þ.b. 30 mánuðir og miðgildi eftirfylgni fyrir lifun án ífarandi sjúkdóms var 33,3 mánuðir í báðum meðferðarhópum. Heildarlifun liggur enn ekki fyrir. Alls 172 sjúklingar (3,5%) létust (83/2.525 í hópnum sem fékk ribociclib samanborið við 89/2.442 í hópnum sem fékk aromatasahemil eingöngu, áhættuhlutfall: 0,892; 95% CI: 0,661; 1,203).

Tafla 8 NATALEE - Verkunarniðurstöður (lifun án ífarandi sjúkdóms) byggðar á mati rannsóknaraðila (heildarþýði) (lokunardagur 21. júlí 2023)

	Kisqali ásamt aromatasahemli* N=2.549	Aromatasahemill N=2.552
Lifun án ífarandi sjúkdóms^a		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-gildi ^b	0,0006	
Lifun án ífarandi sjúkdóms eftir 36 mánuði (%; 95% CI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
CI = öryggisbil; N = fjöldi sjúklinga.		
^a Lifun án ífarandi sjúkdóms er skilgreind sem tíminn frá slembiröðun þar til eftirfarandi kom fram í fyrsta sinn: staðbundin ífarandi endurkoma í brjósti, svæðisbundin ífarandi endurkoma, endurkoma í önnur líffæri, dauðsfall (af öllum ástæðum), ífarandi brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu eða annað frumkomið ífarandi krabbamein ekki í brjósti (annað en grunnfrumu- og flöguþekjukrabbamein í húð)		
^b p-gildi fengið úr einhliða lagskiptu log-rank prófi.		
* Letrozol eða anastrozol		

Mynd 1 NATALEE - Kaplan-Meier graf fyrir lifun án ífarandi sjúkdóms byggt á mati rannsóknaraðila (lokunardagur 21. júlí 2023)



AI = Aromatasahemill (letrozole eða anastrozol)
 p-gildi fengið með lagskiptu log-rank prófi er einhliða.

Lifun án meinvarpa kom fram í 204 (8,0%) tilvikum hjá hópnum sem fékk Kisqali ásamt aromatasahemli samanborið við 256 (10%) tilvik í hópnum sem fékk aromatasahemil eingöngu (áhættuhlutfall: 0,749; 95% CI: 0,623; 0,900).

Langt gengið brjóstakrabbamein

Rannsókn CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali var metið í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu í meðferð hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein með jákvæða hormónaviðtaka (HR) og neikvæða manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2) sem hafa ekki fengið meðferð áður við langt gengnum sjúkdómi, með samsetningu sem inniheldur letrozol borið saman við eingöngu letrozol.

Alls var 668 sjúklingum slembiraðað í hlutföllin 1:1 og fengu Kisqali 600 mg og letrozol (n=334) eða lyfleysu og letrozol (n=334) og var lagskipt með tilliti til lifrar- og/eða lungnameinvarpa (Já [n=292 (44%)] miðað við Nei [n=376 (56%)]). Jafnvægi var á lýðfræðilegum einkennum og sjúkdómseinkennum við upphaf og sambærilegt hjá rannsóknahópnum tveimur. Kisqali var gefið til inntöku í skammtinum 600 mg á dag í 21 dag samfellt, fylgt eftir með 7 daga hléi án meðferðar í samsettri meðferð með letrozoli 2,5 mg einu sinni á dag í 28 daga. Sjúklingar fengu ekki að skipta úr lyfleysu í Kisqali meðan á rannsókninni stóð eða eftir að sjúkdómurinn fór versnandi.

Meðalaldur sjúklinganna í rannsókninni var 62 ár (á bilinu 23 til 91). 44,2% sjúklinga voru 65 ára og eldri, þ. á m. voru 69 sjúklingar eldri en 75 ára. Sjúklingarnir sem tóku þátt voru hvítir (82,2%), asískir (7,6%) og svartir (2,5%). Hjá öllum sjúklingunum var færniastaða (ECOG) 0 eða 1. Í hópnum sem fékk Kisqali höfðu 46,6% sjúklinga fengið krabbameinslyfjameðferð sem undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð og 51,3% höfðu fengið andhormónameðferð sem undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð áður en rannsóknin hófst. 34,1% sjúklinganna voru nýir (*de novo*). 22,0% sjúklinganna voru eingöngu með meinvörp í beinum og 58,8% sjúklinga voru með sjúkdóm í

innyflum. Sjúklingar sem höfðu fengið undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð með anastrozoli eða letrozoli urðu að hafa lokið þeirri meðferð a.m.k. 12 mánuðum fyrir slembival rannsóknarinnar.

Frumgreining

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var náð í áformuðu milligreiningunni sem var gerð eftir að í ljós komu 80% tilvik lifunar án versnunar sjúkdóms sem stefnt var að samkvæmt RECIST útgáfu 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) byggt á mati rannsakanda hjá öllum þátttakendum (allir slembaðir sjúklingar) og staðfest með blinduðu óháðu miðlægu mati á geislagreiningu.

Verkunarniðurstöður sýndu tölfræðilega marktækt bætta lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt letrozoli miðað við hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt letrozoli í allri greiningunni (áhættuhlutfall 0,556, 95% CI: 0,429; 0,720, p-gildi samkvæmt einhliða lagskiptu log-rank prófi 0,00000329) með klínískt þýðingarmiklum meðferðaráhrifum.

Enginn munur sem skiptir máli á almennu heilsufari (global health status)/heilsutengdum lífsgæðum var á hópnum sem fékk Kisqali ásamt letrozoli og hópnum sem fékk lyfleysu ásamt letrozoli.

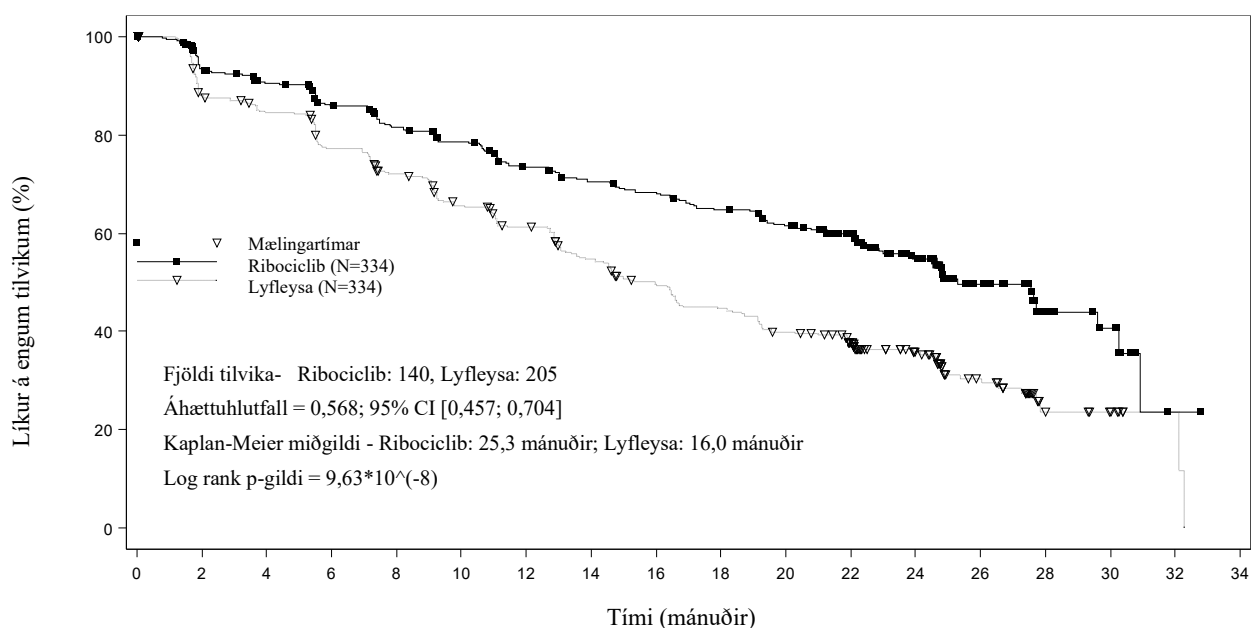
Mótaðri uppfærsla verkunarniðurstaðna (2. janúar 2017, lokunardagur (cut-off)) kemur fram í töflum 9 og 10.

Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 25,3 mánuðir (95% CI: 23,0; 30,3) hjá sjúklingum sem fengu ribociclib ásamt letrozoli og 16,0 mánuðir (95% CI: 13,4; 18,2) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt letrozoli. 54,7% sjúklinga sem fengu ribociclib ásamt letrozoli voru metnir án versnunar eftir 24 mánuði miðað við 35,9% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt letrozoli.

Tafla 9 MONALEESA-2 - Verkunarniðurstöður (lifun án versnunar sjúkdóms) byggt á mati rannsakanda á geislagreiningu (2. janúar 2017, lokunardagur)

	Uppfærð greining	
	Kisqali ásamt letrozoli N=334	Lyfleysa ásamt letrozoli N=334
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mánuðir] (95% CI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-gildi ^a	9,63×10 ⁻⁸	
CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga		
^a p-gildi fengið úr einhliða lagskiptu log-rank prófi.		

Mynd 2 MONALEESA-2 - Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms byggt á mati rannsakanda – (2. janúar 2017, lokunardagur)



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

Röð greininga á lifun án versnunar sjúkdóms á fyrirframskilgreindum undirhóp var gerð byggð á forspárþáttum og eiginleikum við upphaf rannsóknar til að kanna innra samræmi meðferðaráhrifa. Minnkuð hætta á versnun sjúkdóms eða á dauðsfalli, hópnum sem fékk Kisqali ásamt letrozoli í hag, kom fram hjá öllum undirhópum sjúklinga með tilliti til aldurs, kynþáttar, fyrri viðbótarmeðferðar eða undirbúningsmeðferðar eða hormónameðferðar, tengsla við lifur og/eða lungu og meinvarpa eingöngu í beinum. Þetta var greinilegt hjá sjúklingum með meinvörp í lifur og/eða lungum (áhættuhlutfall 0,561 [95% CI: 0,424; 0,743], miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 24,8 mánuðir hjá þeim sem fengu Kisqali ásamt letrozoli og 13,4 mánuðir hjá þeim sem fengu eingöngu letrozol), eða án meinvarpa í lifur og/eða lungum (áhættuhlutfall 0,597 [95% CI: 0,426; 0,837], miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 27,6 mánuðir (Kisqali) og 18,2 mánuðir (lyfleysa)).

Uppfærðar niðurstöður fyrir tíðni heildarsvörunar og klíníks ávinnings eru sýndar í töflu 10.

Tafla 10 MONALEESA-2 - Verkunarniðurstöður (ORR, CBR) byggt á mati rannsakanda (2. janúar 2017 lokunardagur)

Greining	Kisqali ásamt letrozoli (%, 95% CI)	Lyfleysa ásamt letrozoli (%, 95% CI)	p-gildi ^c
Heildarþýði	N=334	N=334	
Heildarsvörunartíðni^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Hlutfall klínísks ávinnings^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm	n=257	n=245	
Heildarsvörunartíðni^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Hlutfall klínísks ávinnings^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR (overall response rate): Heildarsvörunartíðni = hlutfall sjúklinga með fulla svörun + hlutasvörun ^b CBR (clinical benefit rate): Hlutfall klínísks ávinnings = hlutfall sjúklinga með fulla svörun + hlutasvörun (+stöðugur sjúkdómur eða ekki full svörun/ekki ágengur sjúkdómur ≥ 24 vikur) ^c p-gildi fengið úr einhliða Cochran-Mantel-Haenszel kí-kvaðratprófi			

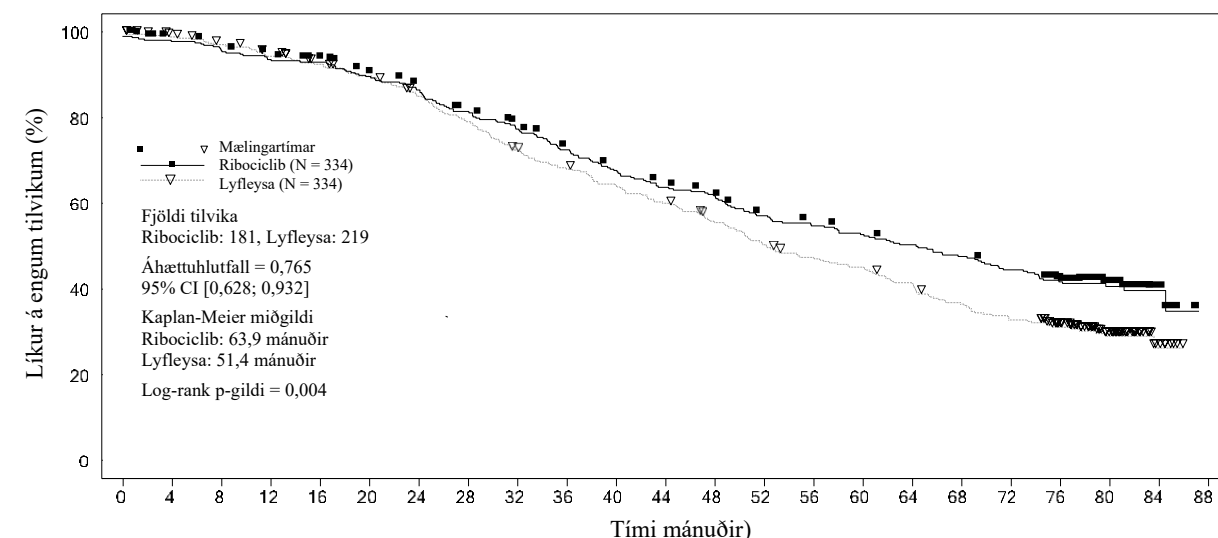
Endanleg greining á heildarlifun

Niðurstöður úr þessari lokagreiningu á heildarlifun hjá heildarrannsóknarþýði eru settar fram í töflu 11 og mynd 3.

Tafla 11 MONALEESA-2 - Verkunarniðurstöður (heildarlifun) (10. júní 2021, lokunardagur)

Heildarlifun, heildarrannsóknarþýði	Kisqali ásamt letrozoli N=334	Lyfleysa ásamt letrozoli N=334
Fjöldi tilvika – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Miðgildi heildarlifunar [mánuðir] (95% CI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-gildi ^b	0,004	
Tíðni heildarlifunar án tilviks, (%) (95% CI)		
24 mánuðir	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 mánuðir	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 mánuðir	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
CI= öryggisbil ^a Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu COX PH líkani ^b p gildi er fengið með einhliða log-rank prófi ($p < 0,0219$ gefur til kynna yfirburði með tilliti til verkunar). Lagskipting var eftir meinvörpum í lungum og/eða lifur samkvæmt IRT (interactive response technology)		

Mynd 3 MONALEESA-2 - Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun í heildarþýði (10. júní 2021, lokunardagur)



	Fjöldi sjúklinga enn í áhættu																
Tími	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
Ribociclib	334	323	315	305	300	284	270	253	237	220	202	191	180	165	158	150	142
Lyfleysa	334	326	316	306	293	283	265	244	222	209	195	183	167	149	139	131	114

Log-rank próf og Cox PH líkan eru lagskipt eftir meinvörpum í lungum og/eða lifur samkvæmt IRT. Einhliða P-gildi eru fengin með lagskiptu log rank prófi.

Rannsókn CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Lagt var mat á Kisqali í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra III. stigs klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu til meðferðar hjá konum fyrir tíðahvörf og meðan á tíðahvörfum stendur með hormónaviðtaka-jákvætt, HER-2 neikvætt, langt gengið brjóstakrabbamein ásamt NSAI eða tamoxifeni plús goserelini samanborið við lyfleysu ásamt NSAI eða tamoxifeni plús goserelini. Sjúklingar í MONALEESA-7 höfðu ekki áður fengið innkirtlameðferð við langt gengnu brjóstakrabbameini.

Samtals 672 sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort Kisqali 600 mg ásamt NSAI/tamoxifen plús goserelin (N=335) eða lyfleysu ásamt NSAI/tamoxifen plús goserelin (n=337), flokkað eftir: hvort meinvörp í lifur og/eða lungum væru til staðar (já [n=344 (51,2%)] samanborið við nei [n=328 (48,8%)]), hvort þeir hefðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi (já [n=120 (17,9%)] samanborið við nei [n=552 (82,1%)]), og hvaða lyf með verkun á innkirtla var notað samhliða (NSAI og goserelin [n=493 (73,4%)] samanborið við tamoxifen og goserelin [n=179 (26,6%)]). Jafnvægi var haft á lýðfræðilegum þáttum og sjúkdómseinkennum í upphafi og var það sambærilegt á milli rannsóknarhópa. Kisqali var gefið til inntöku í 600 mg skammti í 21 dag í röð og síðan var 7 daga meðferðarhlé, ásamt NSAI (letrozol 2,5 mg eða anastrozol 1 mg) eða tamoxifeni (20 mg) til inntöku einu sinni á sólarhring í 28 daga og goserelin (3,6 mg) var gefið undir húð á 28 daga fresti þar til sjúkdómsversnun eða óásættanleg eiturvekun kom fram. Sjúklingum var ekki leyft að skipta yfir frá lyfleysu á Kisqali meðan á rannsókninni stóð eða eftir sjúkdómsversnun. Ekki var heldur leyft að skipta milli lyfja með verkun á innkirtla.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem voru skráðir í rannsóknina var 44 ár (á bilinu 25 til 58) og 27,7% sjúklinganna voru yngri en 40 ára. Meirihluti sjúklinganna sem tóku þátt voru hvítir (57,7%), asískir (29,5%) eða svartir (2,8%) og nánast allir sjúklingarnir (99,0%) voru með færnistöðu (ECOG) 0 eða 1. Áður en þeir tóku þátt í rannsókninni höfðu 14% af þessum 672 sjúklingum fengið fyrri krabbameinslyfjameðferð við sjúkdómi með meinvörpum, 32,6% sjúklinga höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem viðbótarmeðferð og 18,0% sem undirbúningsmeðferð; 39,6% höfðu fengið innkirtlameðferð sem viðbótarmeðferð og 0,7% sem undirbúningsmeðferð. Í rannsókn E2301

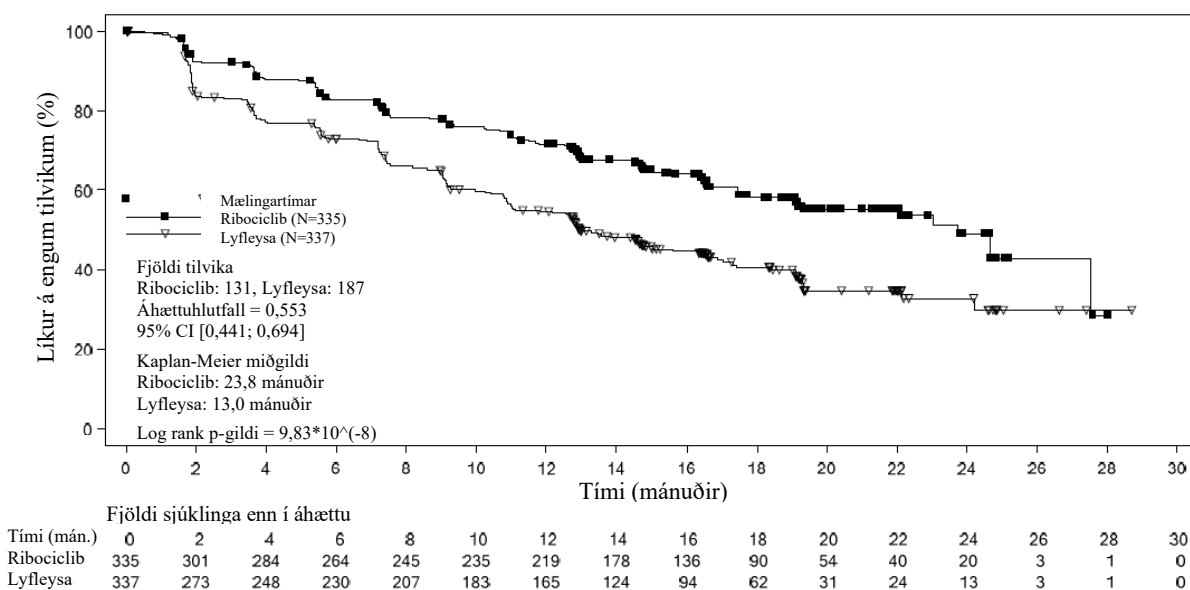
höfðu 40,2% sjúklinganna *de novo* sjúkdóm með meinvörpum, 23,7% voru eingöngu með sjúkdóm í beinum og 56,7% voru með sjúkdóm í innyflum.

Rannsóknin náði aðalendapunktinum við frumgreininguna sem var framkvæmd eftir 318 tilvik lifunar án versunar sjúkdóms byggt á mati rannsakandans sem notaði viðmið RECIST útgáfu 1.1 á heildarþýðið (allir slembaðir sjúklingar). Aðalverkunarniðurstöður voru studdar af niðurstöðum um lifun án versunar sjúkdóms, byggðar á blinduðu óháðu miðlægu mati á geislagreiningu. Miðgildi eftirfylgnitímans þegar frumgreiningin á lifun án versunar sjúkdóms var gerð var 19,2 mánuðir.

Hjá heildarrannsóknarþýðinu sýndu verkunarniðurstöður tölfræðilega marktækt bætta lifun án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt NSAI/tamoxifeni plús goserelin borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt NSAI/tamoxifeni plús goserelin (áhættuhlutfall 0,553; 95% CI: 0,441; 0,694; einhliða log-rank próf p-gildi $9,83 \times 10^{-8}$) með klínískt mikilvægum meðferðaráhrifum. Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 23,8 mánuðir (95% CI: 19,2; ekki hægt að meta) hjá sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt NSAI/tamoxifeni plús goserelin og 13,0 mánuðir (95% CI: 11,0; 16,4) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt NSAI/tamoxifeni plús goserelin.

Dreifing lifunar án versunar sjúkdóms er tekin saman í Kaplan-Meier grafi fyrir lifun án versunar sjúkdóms á mynd 4.

Mynd 4 MONALEESA-7 - Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar sjúkdóms hjá heildarþýðinu, byggt á mati rannsakanda



Niðurstöður fyrir lifun án versunar sjúkdóms byggðar á blinduðu óháðu miðlægu mati á geislagreiningu hjá undirhópum völdum með slembivali með u.þ.b. 40% slembaðra sjúklinga, voru til stuðnings við aðalverkunarniðurstöður byggðar á mati rannsakandans (áhættuhlutfall 0,427; CI: 0,288; 0,633).

Þegar frumgreiningin á lifun án versunar sjúkdóms var gerð voru upplýsingar um heildarlifun ekki mótaðar með 89 (13%) dauðsföllum (áhættuhlutfall 0,916 [95% CI: 0,601; 1,396]).

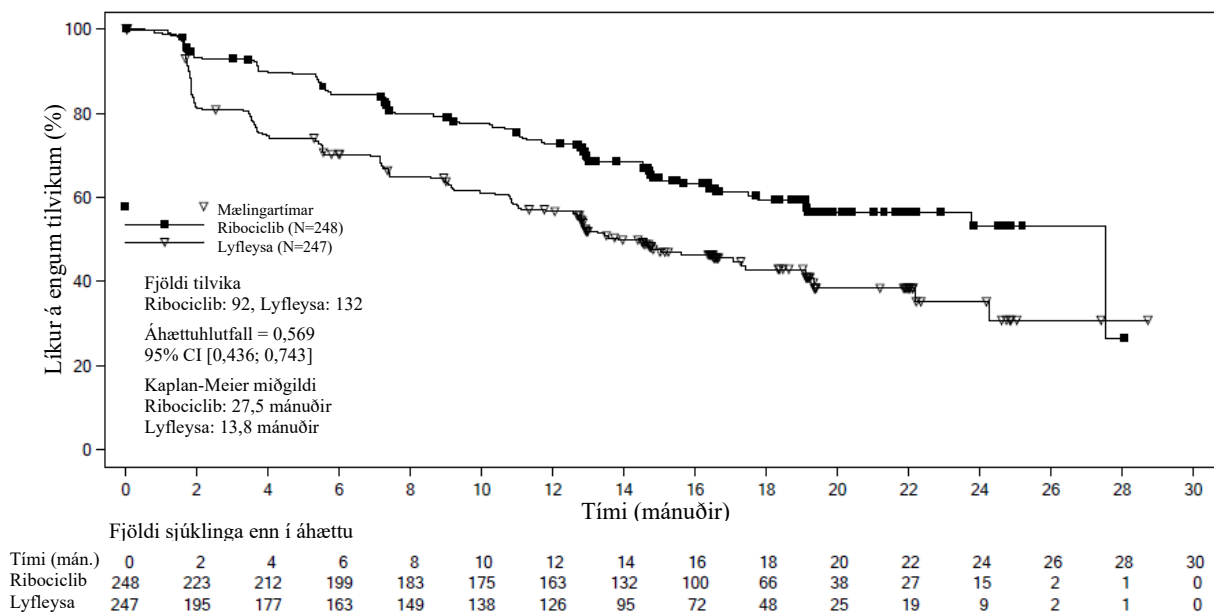
Heildarsvörunarhlutfall (ORR) að mati rannsakandans á grundvelli RECIST útgáfu 1.1 var hærra í hópnum sem fékk Kisqali (40,9%; 95% CI: 35,6; 46,2) borið saman við í hópnum sem fékk lyfleysu (29,7%; 95% CI: 24,8; 34,6; $p=0,00098$). Hlutfall klíníks ávinnings var hærra í hópnum sem fékk Kisqali (79,1%; 95% CI: 74,8; 83,5) borið saman við í hópnum sem fékk lyfleysu (69,7%; 95% CI: 64,8; 74,6; $p=0,002$).

Í fyrirframskilgreindu greiningunni á undirhóp með 495 sjúklingum sem höfðu fengið Kisqali eða lyfleysu samhliða NSAI ásamt goserelin var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 27,5 mánuðir (95% CI: 19,1; ekki hægt að meta) í undirhópnum sem fékk Kisqali ásamt NSAI og 13,8 mánuðir (95% CI: 12,6; 17,4) í undirhópnum sem fékk lyfleysu ásamt NSAI [áhættuhlutfall: 0,569; 95% CI: 0,436; 0,743]. Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 12 og Kaplan-Meier gróf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms eru sýnd á mynd 5.

Tafla 12 MONALEESA-7 - Verkunarniðurstöður (lifun án versnunar sjúkdóms) hjá sjúklingum sem fengu NSAI

	Kisqali ásamt NSAI plús goserelin N=248	Lyfleysa ásamt NSAI plús goserelin N=247
Lifun án versnunar sjúkdóms ^a		
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mánuðir] (95% CI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,569 (0,436; 0,743)	
CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga; NE = Ekki hægt að meta.		
^a Lifun án versnunar sjúkdóms byggð á mati rannsakanda á geislagreiningu		

Mynd 5 MONALEESA-7 - Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms byggt á mati rannsakanda hjá sjúklingum sem fengu NSAI



Verkunarniðurstöður fyrir heildarsvörunarhlutfall og klínískan ávinning að mati rannsakandans á grundvelli RECIST útgáfu 1.1 eru sýndar í töflu 13.

Tafla 13 MONALEESA-7 - Verkunarniðurstöður (ORR, CBR) byggt á mati rannsakanda hjá sjúklingum sem fengu NSAI

Greining	Kisqali ásamt NSAI plús goserelin (%, 95% CI)	Lyfleysa ásamt NSAI plús goserelin (%, 95% CI)
Heildarþýði	N=248	N=247
Heildarsvörunartíðni^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Hlutfall klíníks ávinnings^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm	n=192	n=199
Heildarsvörunartíðni^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Hlutfall klíníks ávinnings^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR (overall response rate): Heildarsvörunartíðni = hlutfall sjúklinga með fulla svörun + hlutasvörun		
^b CBR (clinical benefit rate): Hlutfall klíníks ávinnings = hlutfall sjúklinga með fulla svörun + hlutasvörun + (stöðugur sjúkdómur eða ekki full svörun/ekki ágengur sjúkdómur ≥ 24 vikur)		

Niðurstöður í undirhópnum sem fékk Kisqali ásamt NSAI voru samkvæmar í öllum undirhópum sjúklinga með tilliti til aldurs, kynþáttar, fyrri viðbótarmeðferðar/undirbúningsmeðferðar eða hormónameðferðar, tengsla við lifur og/eða lungu og meinvarpa eingöngu í beinum.

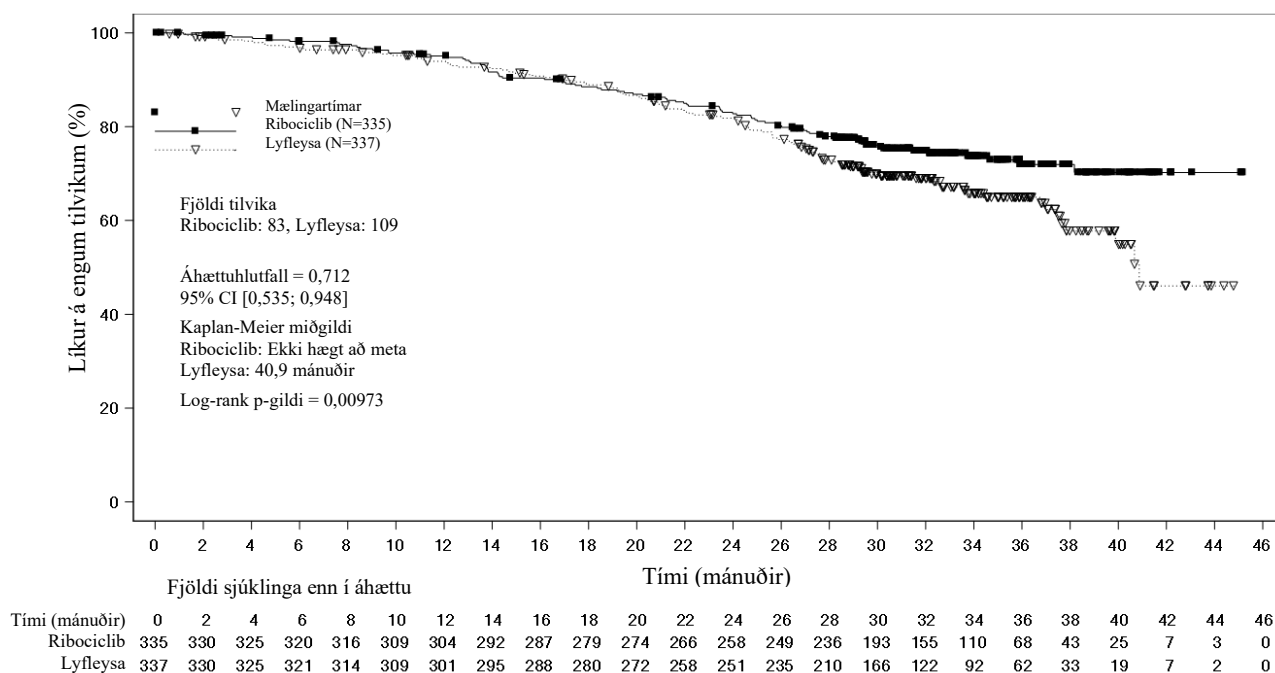
Mótaðri uppfærsla niðurstaðna heildarlifunar (30. nóvember 2018, lokunardagur) kemur fram í töflu 14 og myndum 6 og 7.

Í annarri greiningunni á heildarlifun náði rannsóknin lykil aukaendapunkti sínum sem sýndi tölfraðilega marktæka bætingu á heildarlifun.

Tafla 14 MONALEESA-7 – Verkunarniðurstöður (heildarlifun) (30. nóvember 2018, lokunardagur)

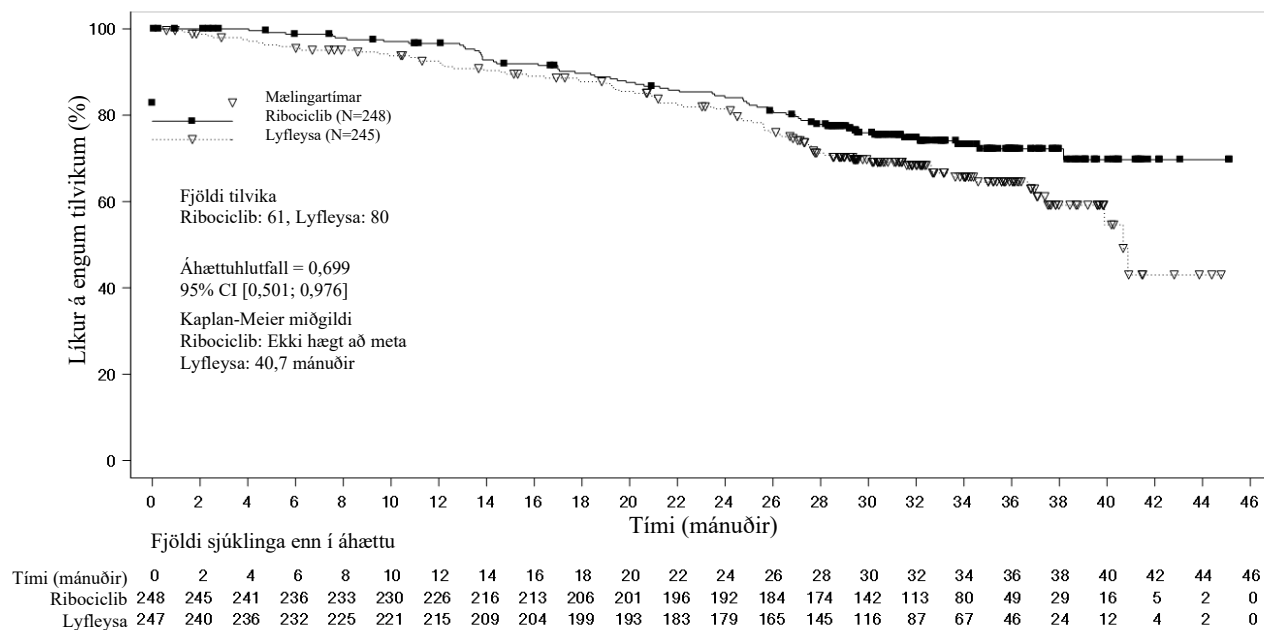
	Uppfærð greining	
Heildarlifun, heildarrannsóknarþýði	Kisqali 600 mg N=335	Lyfleysa N=337
Fjöldi tilvika – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Miðgildi heildarlifunar [mánuðir] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-gildi ^a	0,00973	
Heildarlifun, NSAI undirhópur	Kisqali 600 mg n=248	Lyfleysa n=247
Fjöldi tilvika – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Miðgildi heildarlifunar [mánuðir] (95% CI)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,699 (0,501; 0,976)	
CI=öryggisbil, NE=ekki hægt að meta, N=fjöldi sjúklinga;		
^a p-gildi er fengið með einhliða log-rank prófi, lagskiptu eftir meinvörpum í lungum og/eða lifur, fyrri krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi og lyfi með verkun á innkirtla sem notað var samhliða samkvæmt IRT (interactive response technology).		

Mynd 6 MONALEESA-7 – Kaplan Meier graf fyrir endanlega greiningu á heildarlifun (30. nóvember 2018, lokunardagur)



Log-rank próf og Cox líkan eru lagskipt eftir meinvörpum í lungum og/eða lifur, fyrri krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi og lyfi með verkun á innkirtla sem notað var samhliða samkvæmt IRT

Mynd 7 MONALEESA-7 – Kaplan Meier graf fyrir endanlega greiningu á heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu NSAI (30. nóvember 2018, lokunardagur)



Áhættuhlutfall byggist á ólagskiptu Cox líkani.

Að auki voru líkur á versnun sjúkdóms á næstu meðferð (next-line therapy) eða dauða (lifun án versnunar sjúkdóms - 2) hjá sjúklingum sem fengu áður ribociclib í rannsókninni, minni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu með áhættuhlutfallið 0,692 (95% CI; 0,548; 0,875) hjá heildarrannsóknarþýðinu. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms – 2 var 32,3 mánuðir (95% CI: 27,6; 38,3) hjá þeim sem fengu lyfleysu og náðist ekki (95% CI: 39,4; ekki hægt að meta) hjá þeim sem fengu ribociclib. Svipaðar niðurstöður komu fram hjá NSAI undirhópnum, með áhættuhlutfallið 0,660 (95% CI: 0,503; 0,868) og miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms – 2 var 32,3 mánuðir (95% CI:

26,9; 38,3) hjá þeim sem fengu lyfleysu en náðist ekki (95% CI: 39,4; ekki hægt að meta) hjá þeim sem fengu ribociclib.

Rannsókn CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Lagt var mat á Kisqali í 2:1 slembaðri, tvíblindri, fjölsetra III. stigs klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 726 konum eftir tíðahvörf með hormónaviðtaka-jákvætt, HER2-neikvætt, langt gengið brjóstakrabbamein, sem höfðu ekki áður fengið eða höfðu fengið einungis eina fyrri innkirtlameðferð, í samsettri meðferð með fulvestranti borið saman við fulvestrant eitt og sér.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem voru skráðir í rannsóknina var 63 ár (á bilinu 31 til 89) og 46,7% sjúklinganna voru 65 ára eða eldri, þar á meðal voru 13,8% sjúklinga 75 ára eða eldri. Sjúklingarnir sem tóku þátt voru hvítir (85,3%), asískir (8,7%) eða svartir (0,7%) og nánast allir sjúklingarnir (99,7%) voru með færnistöðu (ECOG) 0 eða 1. Sjúklingar sem voru að fá fyrstu eða aðra meðferð voru skráðir í þessa rannsókn (af þeim höfðu 19,1% sjúklinganna *de novo* sjúkdóm með meinvörpum). Áður en þeir tóku þátt í rannsókninni höfðu 42,7% af sjúklingum fengið krabbameinslyfjameðferð sem viðbótarmeðferð og 13,1% sem undirbúningsmeðferð; hinsvegar höfðu 58,5% fengið innkirtlameðferð sem viðbótarmeðferð og 1,4% sem undirbúningsmeðferð og 21% hafði fengið fyrri innkirtlameðferð við langt gengnu brjóstakrabbameini. Í rannsókn F2301 voru 21,2% eingöngu með sjúkdóm í beinum og 60,5% voru með sjúkdóm í innyflum.

Frumgreining

Rannsóknin náði aðalendapunktinum við frumgreininguna sem var framkvæmd eftir 361 tilvik lifunar án versnunar sjúkdóms byggt á mati rannsakandans sem notaði viðmið RECIST útgáfu 1.1 á heildarþýðið (allir slembaðir sjúklingar, lokadagsetning 3. nóvember 2017). Miðgildi eftirfylgnitímans þegar frumgreiningin á lifun án versnunar sjúkdóms var gerð var 20,4 mánuðir.

Aðalverkunarniðurstöðurnar sýndu tölfræðilega marktækt bættu lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu Kisqali ásamt fulvestranti borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt fulvestranti hjá heildarþýðinu (áhættuhlutfall 0,593; 95% CI: 0,480; 0,732; einhliða lagskipt log-rank próf p -gildi $4,1 \times 10^{-7}$) með áætlaða 41% minnkun á hlutfallslegri hættu á versnun sjúkdóms eða á dauðsfalli, hópnum sem fékk Kisqali ásamt fulvestranti í hag.

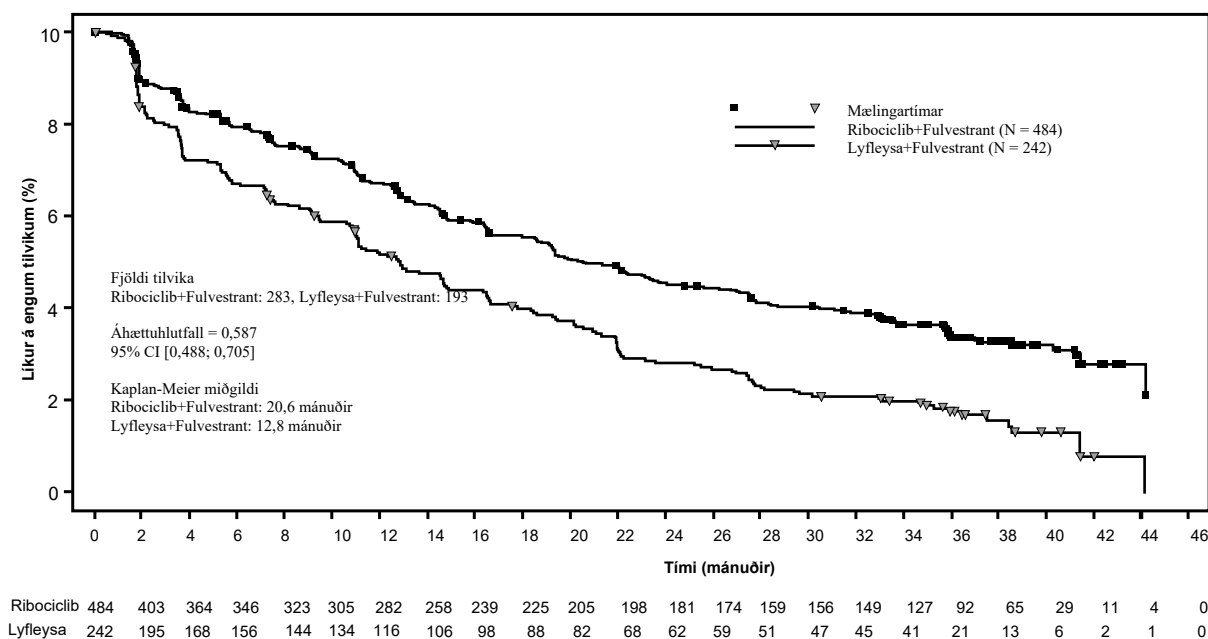
Aðalverkunarniðurstöður voru studdar með miðlægri slembaðri skoðun hjá 40% úr myndgreiningar-undirhóp með blinduðu óháðu miðlægu mati á geislagreiningu (áhættuhlutfall 0,492; CI: 0,345; 0,703).

Lýsandi uppfærsla með tilliti til lifunar án versnunar sjúkdóms var gerð þegar önnur milligreining á heildarlifun var gerð og uppfærðar niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms fyrir heildarþýði og undirhópa samkvæmt fyrri innkirtlameðferð eru teknar saman í töflu 15 og Kaplan-Maier graf er sýnt á mynd 8.

Tafla 15 MONALEESA-3 (F2301) – Uppfærðar niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms byggt á mati rannsakanda (lokadagsetning 3. júní 2019)

	Kisqali ásamt fulvestranti N=484	Lyfleysa ásamt fulvestranti N=242
Lifun án versnunar sjúkdóms heildarþýði rannsókna		
Fjöldi tilvika – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mánuðir] (95% CI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Undirhópur í fyrstu meðferð ^a	Kisqali ásamt fulvestranti n=237	Lyfleysa ásamt fulvestranti n=128
Fjöldi tilvika – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mánuðir] (95% CI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Undirhópur í annarri meðferð eða undirhópur með snemmkomið bakslag ^b	Kisqali ásamt fulvestranti n=237	Lyfleysa ásamt fulvestranti n=109
Fjöldi tilvika – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mánuðir] (95% CI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,571 (0,443; 0,737)	
CI= öryggisbil		
^a sjúklingar með <i>de novo</i> langt gengið brjóstakrabbamein sem ekki höfðu áður fengið innkirtlameðferð og sjúklingar sem fengu bakslag 12 mánuðum eftir lok undirbúningsmeðferðar eða viðbótarmeðferðar með verkun á innkirtla.		
^b sjúklingar sem fengu bakslag meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan 12 mánaða eftir að undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð lauk og sjúklingar þar sem sjúkdómur versnaði eftir eina innkirtlameðferð við langt gengnum sjúkdómi.		

Mynd 8 MONALEESA-3 (F2301) - Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms byggt á mati rannsakanda (heildarþýði) (lokadagsetning 3. júní 2019)



Verkunarniðurstöður fyrir heildarsvörunarhlutfall og klínískan ávinning að mati rannsakandans á grundvelli RECIST útgáfu 1.1 eru sýndar í töflu 16.

Tafla 16 MONALEESA-3 - Verkunarniðurstöður (ORR, CBR) byggt á mati rannsakanda (lokadagsetning 3. nóvember 2017)

Greining	Kisqali ásamt fulvestranti (%, 95% CI)	Lyfleysa ásamt fulvestranti (%, 95% CI)
Heildarþýði	N=484	N=242
Heildarsvörunartíðni^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Hlutfall klíníks ávinnings^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm	n=379	n=181
Heildarsvörunartíðni^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Hlutfall klíníks ávinnings^b	69,4 (64,8; 74,0),	59,7 (52,5; 66,8)
^a ORR (overall response rate): Heildarsvörunartíðni = hlutfall sjúklinga með fulla svörun + hlutasvörun ^b CBR (clinical benefit rate): Hlutfall klíníks ávinnings = hlutfall sjúklinga með fulla svörun + hlutasvörun + (stöðugur sjúkdómur eða ekki full svörun/ekki ágengur sjúkdómur ≥ 24 vikur)		

Áhættuhlutföll byggð á greiningu á fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga sem fengu meðferð með Kisqali ásamt fulvestranti sýndu samkvæman ávinning í öllum undirhópum þ.m.t með tilliti til aldurs, fyrri meðferðar (snemmbúin eða síðbúin), fyrri viðbótarmeðferðar/undirbúningsmeðferðar eða hormónameðferðar, tengsla við lifur og/eða lungu og meinvarpa eingöngu í beinum

Greining á heildarlifun

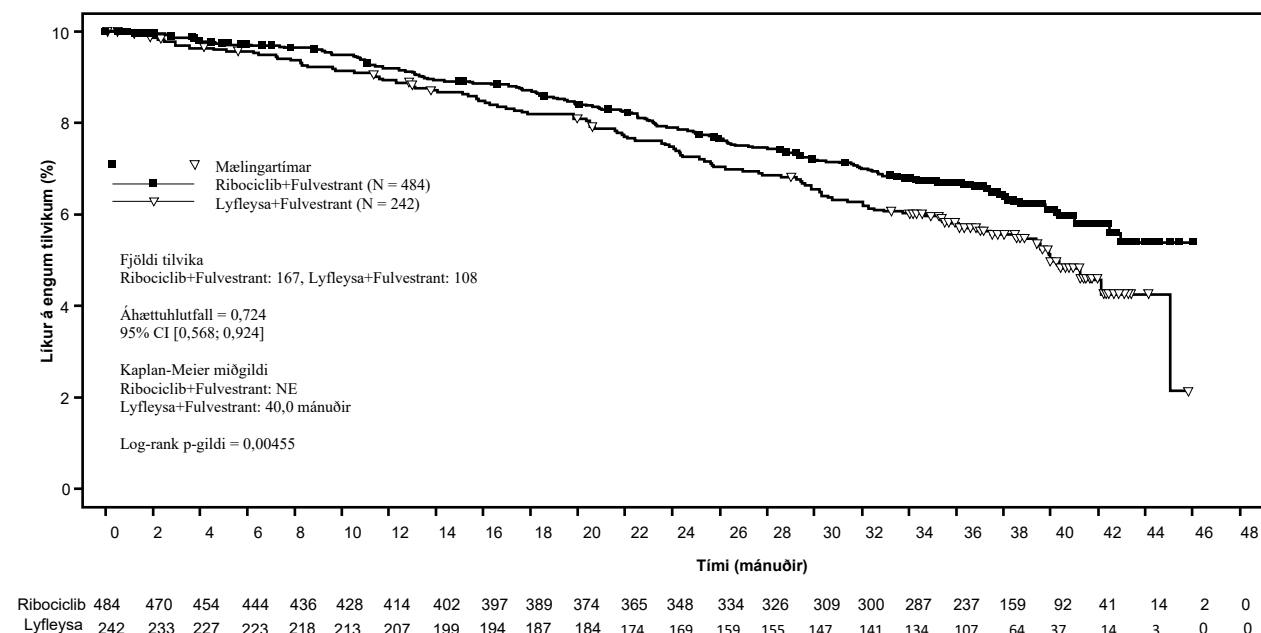
Í annarri greiningu á heildarlifun náði rannsóknin aukaendapunkti sem var að sýna fram á tölfræðilega marktæka bætingu á heildarlifun.

Niðurstöður úr þessari lokagreiningu á heildarlifun hjá heildar rannsóknarþýðinu og greining á undirhópum eru settar fram í töflu 17 og mynd 9.

Tafla 17 MONALEESA-3 (F2301) – Verkunarniðurstöður (heildarlifun) (lokadagsetning 3. júní 2019)

	Kisqali ásamt fulvestranti	Lyfleysa ásamt fulvestranti
Heildar rannsóknarþýði	N=484	N=242
Fjöldi tilvika - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Miðgildi heildarlifunar [mánuðir] (95% CI)	NE, (NE; NE)	40 (37; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p gildi ^b	0,00455	
Undirhópur í fyrstu meðferð	n=237	n=128
Fjöldi tilvika - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Undirhópur í annarri meðferð eða undirhópur með snemmkomið bakslag	n=237	n=109
Fjöldi tilvika - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	
NE = Ekki hægt að meta		
^a Áhættuhlutfall er fengið úr Cox PH líkani lagskiptu eftir meinvörpum í lungum og/eða lifur, fyrri innkirtlameðferð.		
^b Einhliða P-gildi er fengið með log-rank prófi lagskiptu eftir meinvörpum í lungum og/eða lifur, fyrri innkirtlameðferð samkvæmt IRT (interactive response technology). P-gildi er einhliða og er borið saman við greinimörkin 0,01129 samkvæmt ákvörðun Lan-DeMets (O’Brien-Fleming) „alpha-spending function“ fyrir heildar marktektarstig sem er 0,025.		
^c Áhættuhlutfall er fengið úr ólagskiptu Cox PH líkani.		

Mynd 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun (heildarþýði) (lokadagsetning 3. júní 2019)



Log-rank próf og Cox líkan eru lagskipt eftir meinvörpum í lungum og/eða lifur, fyrri krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi og lyfi með verkun á innkirtla sem notað var samhliða samkvæmt IRT (interactive response technology)

Tími fram að versnun á næstu meðferð (next-line therapy) eða dauði (lifun án versnunar sjúkdóms - 2) hjá sjúklingum í Kisqali hópnum var lengri en hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall: 0,670 [95% CI: 0,542; 0,830]) hjá heildarrannsóknarþýðinu. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms – 2 var 39,8 mánuðir (95% CI; 32,5; ekki hægt að meta) í Kisqali hópnum og 29,4 mánuðir (95% CI; 24,1; 33,1) í lyfleysuhópnum.

Aldraðir

Af öllum sjúklingum sem fengu Kisqali rannsóknunum MONALEESA-2 og MONALEESA-3 var dæmigert hlutfall sjúklinga ≥ 65 ára og ≥ 75 ára (sjá kafla 5.1). Enginn heildarmunur hvað varðar öryggi og verkun Kisqali sást á milli þessara sjúklinga og yngri sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í lykilrannsóknunum þremur (MONALEESA-2, MONALEESA-3 og MONALEESA-7) fengu 510 (53,8%) sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi, 341 (36%) sjúklingur með vægt skerta nýrnastarfsemi og 97 (10,2%) sjúklingar með meðalskerta nýrnastarfsemi meðferð með ribociclibi. Enginn sjúklingur með verulega skerta nýrnastarfsemi tók þátt. Samræmi var milli niðurstaðna lifunar án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og meðalskerta nýrnastarfsemi sem fengu ribociclib í upphafsskammtinum 600 mg samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Almennt var samræmi í upplýsingum um öryggi milli allra flokka skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Kisqali hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf ribociclibs voru rannsökuð hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein eftir daglegan skammt til inntöku á bilinu 50 mg til 1.200 mg. Heilbrigðir einstaklingar fengu staka skammta til inntöku á bilinu 400 mg til 600 mg eða endurtekna 400 mg skammta daglega (8 dagar).

Frásög

Margfeldismeðaltal nýtingar ribociclibs eftir gjöf staks 600 mg skammts til inntöku var 65,8% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Tíminn þar til C_{max} (T_{max}) eftir inntöku ribociclibs er náð er á bilinu 1 og 4 klst. Örlítið meiri útsetning fyrir ribociclibi kom fram heldur en í réttu hlutfalli við skammta (C_{max} og AUC) við alla skammta sem voru prófaðir (50 til 1.200 mg). Eftir endurtekna skömmtun einu sinni á dag var jafnvægi yfirleitt náð eftir 8 daga og ribociclib safnaðist fyrir með margfeldismeðaltal uppsöfnunarhlutfalls 2,51 (á bilinu: 0,97 til 6,40).

Áhrif fæðu

Miðað við fastandi ástand hafði gjöf staks 600 mg skammts af ribociclib filmuhúðuðum töflum til inntöku með fituríkri, hitaeningaríkri máltíð engin áhrif á hraða og umfang frásogs ribociclibs.

Dreifing

Binding ribociclibs við plasmaprótein hjá mönnum *in vitro* var u.þ.b. 70% og var óháð þéttni (10 til 10.000 ng/ml). Dreifing ribociclibs var jöfn milli rauðra blóðkorna og plasma með meðalgildi *in vivo* blóð-plasma hlutfall 1,04. Greinilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}/F) var 1.090 l byggt á greiningu á lyfjahlvörfum.

Umbrot

In vitro og *in vivo* rannsóknir benda til að ribociclib brotthvarf verði fyrst og fremst í lifur aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 hjá mönnum. Eftir inntöku staks 600 mg skammts [¹⁴C] ribociclibs hjá mönnum felur aðalumbrotsleið ribociclibs í sér oxun (afalkýling, C og/eða N-súrefnismettun, oxun (-2H)) og sambland af þessu. Fasa II afleiður umbrotsefna ribociclibs úr fasa I koma að N-acetýleringu, súlfun, cysteinsamtengingu, glycosýleringu og glúcuróíðtengingu. Ribociclib var aðallyfjatengda efnið í plasma. Aðalumbrotsefnin í plasma eru m.a. umbrotsefnið M13 (CCI284, N-hýdroxýltenging), M4 (LEQ803, N-afmetýlering) og M1 (afleitt glúcuróníð). Klínísk verkun (lyfjafræðileg verkun og öryggi) ribociclibs er aðallega vegna óbreytta virka efnisins og óverulega vegna umbrotsefna í blóðrás.

Ribociclib umbrotnaði í miklum mæli þar sem 17,3% af óbreyttu lyfi skildist út með hægðum og 12,1% í þvagi. Umbrotsefnið LEQ803 var í verulegu magni í úrgangsefnum og svarar fyrir u.þ.b. 13,9% af gefnum skammti í hægðum og 3,74% af gefnum skammti í þvagi. Fjölmörg önnur umbrotsefni greindust í hægðum og þvagi í litlu magni ($\leq 2,78\%$ af gefnum skammti).

Brotthvarf

Margfeldis meðaltal helmingunartíma í plasma (byggt á uppsöfnunarhlutfalli) var 32,0 klst. (63% CV) og margfeldis meðaltal úthreinsunar eftir inntöku (CL/F) var 25,5 l/klst. (66% CV) við jafnvægi eftir 600 mg hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er gert ráð fyrir að útsetning fyrir ribociclibi hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sé örlítið minni en við sama skammt hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein. Margfeldis meðaltal lokahelmingunartíma ribociclibs í plasma ($T_{1/2}$) var á bilinu 29,7 og 54,7 klst. og margfeldis meðaltal CL/F ribociclibs á bilinu 39,9 og 77,5 l/klst. eftir 600 mg í öllum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum.

Ribociclib og umbrotsefni þess skiljast aðallega út með hægðum og í litlum mæli um nýru. Eftir inntöku staks skammts af [¹⁴C] ribociclibi hjá 6 heilbrigðum körlum greindist 91,7% af öllum geislavirka skammtinum sem gefinn var innan 22 daga; aðalútskilnaðarleiðin var með hægðum (69,1%) og 22,6% af skammtinum greindist í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Örlítið meiri útsetning fyrir ribociclibi kom fram heldur en í réttu hlutfalli við skammta (C_{max} og AUC) við alla skammta sem voru prófaðir á bilinu 50 til 1.200 mg eftir gjöf staks skammts og eftir endurtekna skammta. Þessi greining takmarkast við litla skammta hjá flestum hópunum en flestar niðurstöðurnar eru úr hópnum sem fékk 600 mg skammt.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ribociclibs voru metin í rannsókn á skertri nýrnastarfsemi með 14 heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (aGFR (heildar gaukulsíunarhraði) ≥ 90 ml/mín.), 8 einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (aGFR 60 til <90 ml/mín.), 6 einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (aGFR 30 til <60 ml/mín.), 7 einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (aGFR 15 til <30 ml/mín.) og 3 einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (aGFR <15 ml/mín.) sem fengu stakan 400 mg skammt af ribociclibi.

Hjá einstaklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi jókst AUC_{inf} 1,6-falt, 1,9-falt og 2,7-falt og C_{max} jókst 1,8-falt, 1,8-falt og 2,3-falt miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þar sem rannsóknir á verkun og öryggi ribociclibs fólu í sér hátt hlutfall sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.1) voru niðurstöður frá einstaklingum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi í rannsókninni á nýrnastarfsemi einnig bornar saman við samanteknar niðurstöður hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og vægt skerta nýrnastarfsemi. Samanborið við samanteknu niðurstöðurnar hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og vægt skerta nýrnastarfsemi jókst AUC_{inf} 1,6-falt og 2,2-falt og C_{max} jókst 1,5-falt og

1,9-falt hjá einstaklingum með meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, tilgreint í sömu röð. Ekki var reiknað út hversu margfaldur munur var hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi vegna þess hversu fáir einstaklingarnir voru, en niðurstöðurnar benda til þess að útsetning fyrir ribociclibi sé svipuð eða eitthvað aukin miðað við einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahlæfni ribociclibs voru einnig metin hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum í rannsóknum á verkun og öryggi þar sem sjúklingar fengu 600 mg upphafsskammt (sjá kafla 5.1). Í greiningu á lyfjahlæfniupplýsingum hjá undirhóp úr rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum í kjölfar inntöku 600 mg af ribociclibi sem staks skammts eða í endurteknum skömmtum voru AUC_{inf} og C_{max} fyrir ribociclib hjá sjúklingum með vægt skerta ($n=57$) eða meðalskerta ($n=14$) nýrnastarfsemi sambærileg við AUC_{inf} og C_{max} hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($n=86$), sem bendir ekki til klínískt mikilvægra áhrifa vægt skertar eða meðalskertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir ribociclibi.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á rannsókn á lyfjahlæfni hjá einstaklingum sem ekki voru með krabbamein en með skerta lifrarstarfsemi hafði vægt skert lifrarstarfsemi engin áhrif á útsetningu fyrir ribociclibi (sjá kafla 4.2). Meðalútsetning fyrir ribociclibi jókst minna en 2-falt hjá sjúklingum með meðalskerta (hlutfall margfeldismeðaltals: 1,44 fyrir C_{max} ; 1,28 fyrir AUC_{inf}) og verulega skerta (hlutfall margfeldismeðaltals: 1,32 fyrir C_{max} ; 1,29 fyrir AUC_{inf}) lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Byggt á greiningu á lyfjahlæfni með 160 sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum með eðlilega lifrarstarfsemi og 47 sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi hafði vægt skert lifrarstarfsemi engin áhrif á útsetningu fyrir ribociclibi, sérstök rannsókn á skertri lifrarstarfsemi styður þessar niðurstöður. Ribociclib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Áhrif aldurs, þyngdar, kyns og kynþáttar

Greining á lyfjahlæfni sýndi að aldur, líkamsþyngd og kyn hefur engin klínísk áhrif sem skipta máli á altæka útsetningu fyrir ribociclibi sem myndi krefjast skammtaöðlunar. Upplýsingar um mismunandi lyfjahlæfni vegna kynþáttar eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga ályktanir út frá þeim.

Milliverkanir *in vitro*

Áhrif ribociclibs á cytókróm P450 ensím

In vitro er ribociclib afturkræfur CYP1A2, CYP2E1 og CYP3A4/5 hemill og CYP3A4/5 hemill háður tíma, við klínískt viðeigandi þéttni. Mat *in vitro* bendir til að ekki sé mögulegt að ribociclib hamli virkni CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 við klínískt viðeigandi þéttni. Tímaháð hömlun CYP1A2, CYP2C9 og CYP2D6 af völdum ribociclibs er ekki möguleg.

In vitro upplýsingar benda til að ekki sé mögulegt að ribociclib virki UGT ensím eða CYP ensímin CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 fyrir tilstilli PXR. Því er ólíklegt að Kisqali hafi áhrif á hvarfefni þessara ensíma. *In vitro* upplýsingar eru ekki fullnægjandi til að útiloka möguleika ribociclibs á að virkja CYP2B6 fyrir tilstilli CAR.

Áhrif flutningspróteina á ribociclib

Ribociclib er hvarfefni fyrir P-gp *in vitro* en byggt á upplýsingum um massajafnvægi er ólíklegt að hömlun á P-gp og BCRP hafi áhrif á útsetningu fyrir ribociclibi við læknanlega skammta. Ribociclib er ekki hvarfefni flutningspróteinanna OATP1B1, OATP1B3 eða OCT-1 sem tekin eru upp í lifur *in vitro*.

Áhrif ribociclibs á flutningsprótein

Mat *in vitro* bendir til að líkur séu á að ribociclib hamli áhrifum lyfjaflutningspróteinanna P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 og BSEP. Ribociclib hamlaði ekki OAT1, OAT3 eða MRP2 við klínískt viðeigandi þéttni *in vitro*.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi

In vivo rannsóknir hjá hundum á öryggi í tengslum við hjarta sýndu fram á að skammtur og þéttni tengist lengingu á QTc bili við útsetningu sem gera má ráð fyrir að náist hjá sjúklingum eftir ráðlagðan 600 mg skammt. Einnig eru líkur á aukinni tíðni aukaslaga frá sleglum við aukna útsetningu (u.p.b.5-föld áætluð klínísk hámarkspéttni (C_{max})).

Eiturverkun við endurtekna skammta

Rannsóknir á eiturverkun við endurtekna skammta (3 vikna meðferðaráætlun/hlé í 1 viku) í allt að 27 vikur hjá rottum og í allt að 39 vikur hjá hundum leiddi í ljós breytingar tengdar lifur og galli (breytingar vegna frumufjölgunar, gallteppa, sandlíkir gallsteinar og þykkt gall) sem aðalmarklíffæri eiturverkana ribociclibs. Marklíffæri í tengslum við lyfjafræðilega verkun ribociclibs í rannsóknum á endurteknum skömmtum eru m.a. beinmergur (frumufækkun), eitlakerfi (eitlaryrnun), þarmaslímhúð (rýrnun), húð (rýrnun), bein (minnkuð beinmyndun), nýru (samþímis rýrnun og endurnýjun þekjufrumna í píplum) og eistu (rýrnun). Auk rýrnunar eista, sem sýndi tilhneigingu til að vera tímabundin breyting, gengu allar aðrar breytingar algjörlega til baka eftir 4 vikna tímabil án meðferðar. Útsetning fyrir ribociclibi hjá dýrum í rannsóknum á eiturverkunum var yfirleitt minni eða jöfn því sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu endurtekna 600 mg skammta á dag (byggt á AUC).

Eiturverkun á æxlun/frjósemi

Eiturverkun á fóstur og vanskapandi áhrif komu í ljós við skammta ribociclibs sem höfðu ekki eiturverkun á móðurdýr hjá rottum og kaninum. Eftir útsetningu fyrir burð sást aukið tíðni fósturmissis eftir bólfestu og minnkuð fósturþyngd hjá rottum og ribociclib var vansköpunarvaldandi hjá kaninum í útsetningum lægri en eða 1,5 sinnum útsetning hjá mönnum, tilgreint í sömu röð, við hæsta ráðlagða skammtinn 600 mg/sólarhring hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum byggt á AUC.

Hjá rottum kom minnkuð fósturþyngd ásamt breytingum á beinagrind fram sem talið er að séu tímabundnar og/eða í tengslum við minni fósturþyngd. Hjá kaninum komu aukaverkanir á þroska fósturvísis-fósturs fram sem sýndi sig með aukinni tíðni afbrigðileika hjá fósttri (vansköpun og ytri afbrigðileiki, afbrigðileiki í innnyflum og í beinagrind) og vexti fósturs (minni fósturþyngd). Þessar niðurstöður fólu í sér minnkuð/lítill lungnablöð og viðbótaræðar í slagæðarboga og þindarhaull, án aukalungnablaðs eða (að hluta til) samtengd lungnablöð og minnkuð/lítill aukalungnablöð (30 og 60 mg/kg), auka/leifar af þrettánda rifbeini og vanskapað tungubein og fækkun beina í innstu tám. Ekkert benti til dauða fósturvísis/fósturs.

Í rannsóknum á frjósemi hjá kvenkyns rottum hafði ribociclib ekki áhrif á æxlunarstarfsemi, frjósemi eða snemmbúinn fósturþroska (early embryonic development) við alla skammta upp að 300 mg/kg/sólarhring (sem er líklegt við útsetningu sem er lægri en eða jöfn klínískri útsetningu sjúklings við hæsta ráðlagða skammtinn 600 mg/sólarhring byggt á AUC).

Ribociclib hefur ekki verið metið í rannsóknum á frjósemi karldýra. Þó var greint frá visnun á eistum hjá rottum og hundum í rannsóknum á eiturverkunum við útsetningu sem var minni en eða jöfn útsetningu hjá mönnum við hæsta ráðlagða sólarhringsskammtinn 600 mg/sólarhring byggt á AUC. Þessi áhrif má tengja við bein áhrif á hömlun kímfrumna fjölgunar í eistum sem leiðir til rýrnunar sáðpípla.

Ribociclib og umbrotsefni þess skiljast greiðlega út í mjólk hjá rottum. Útsetning fyrir ribociclibi var meiri í mjólk en í plasma.

Eiturverkun á erfðæfni

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðæfni í bakteríum *in vitro* og í spendýrafrumum *in vitro* og *in vivo* með og án örvunar umbrota benti ekki til eiturverkunar ribociclib á erfðæfni.

Krabbameinsmyndun

Ribociclib var metið með tilliti til krabbameinsvaldandi áhrifa í tveggja ára rannsókn á rottum.

Gjöf ribociclib til inntöku í 2 ár jók tíðni æxla í legslímuþekju, og kirtilfrumu- og flöguþekjuofvöxt í legi/leghálsl hjá kvenrottum í skömmtum ≥ 300 mg/kg/dag og jók einnig tíðni skjaldbúsæxla í skjaldkirtli hjá karlrottum við skammta sem voru 50 mg/kg/dag. Meðalútsetning við jafnvægi ($AUC_{0-24 \text{ klst.}}$) hjá kvenrottum þar sem æxlismyndun hafði sést var 1,2 föld og hjá karlrottum 1,4 föld útsetning sem sást hjá sjúklingum við ráðlagðan 600 mg skammt/dag. Meðalútsetningu við jafnvægi ($AUC_{0-24 \text{ klst.}}$) hjá kvenrottum þar sem æxlismyndun hafði sést var 2,2 föld og hjá karlrottum 2,5 föld útsetning sem sást hjá sjúklingum við skammt sem var 400 mg/dag.

Viðbótarbreytingar vegna frumufjölgunar án æxlismyndunar samanstóðu af auknum breyttum þyrpingum í lifur (basakyrningar og tærfrumur) hjá karlrottum við skammta ≥ 5 mg/kg/dag og ofvexti millifrumna (Leydig) í eistum við 50 mg/kg/dag.

Líklegt er að verkunarhátturinn að baki niðurstöðum fyrir skjaldkirtil hjá karlrottum feli í sér nagdýrasértæka netbólusímörvun í lifur sem er ekki talin hafa gildi hjá mönnum. Áhrifin á leg/leghálsl og á millifrumur (Leydig) í eistum tengjast langvarandi lækkun prolaktíns í blóði vegna CDK4 hömlunar á starfsemi lactotroph-frumna í heiladingli sem hefur breytingar í för með sér á undirstúku-heiladinguls-kynkirtla öxli.

Öll hugsanleg aukning estrogen/progesteron hlutfalls hjá mönnum samkvæmt þessum verkunarhætti myndi jafnast út með hamlandi áhrifum samhliða andestrogen meðferðar á framleiðslu estrogens þar sem KISQALI er ætlað til notkunar samhliða lyfjum sem draga úr þéttni estrogens.

Þegar þýðingarmikill munur á nagdýrum og mönnum er hafður í huga með tilliti til framleiðslu og hlutverks prolaktíns er ekki gert ráð fyrir að þessi verkunarháttur hafi áhrif hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Crospovidon tegund A
Lágbéttni hydroxyprópýlsellulósi
Magnesíumstearat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)
Sojalecitín (E322)
Polyvinylalkóhól (vatnsrofið að hluta)
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Xanthan gúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polyvinylklóríð/polychlorotrifluoroetýlen) eða PA/ál/PVC
(polyamíð/ál/polyvinylklóríð) þynnur með 14 eða 21 filmuhúðaðri töflu.

Stakar pakkningar sem innihalda 21, 42 eða 63 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 63 (3 pakkningar sem hver inniheldur 21), 126 (3 pakkningar sem hver inniheldur 42) eða 189 (3 pakkningar sem hver inniheldur 63) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1221/001-012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. apríl 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskalandi

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
1. Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að lýsa frekar verkun Kisqali ásamt aromatasahemli til viðbótarmeðferðar hjá sjúklingum með hormónaviðtaka (HR)-jákvætt, manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2)-neikvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa þar sem mikil hættu er á endurkomu, skal markaðsleyfishafi leggja fram upplýsingar um fimm ára eftirfylgni með lifun án ífarandi sjúkdóms og heildarlifun í NATALEE rannsókninni.	Júní 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA STAKRA PAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Kisqali 200 mg filmuhúðaðar töflur
ribociclib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur ribociclib succinat, sem samsvarar 200 mg af ribociclibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalecítín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 filmuhúðuð tafla
42 filmuhúðaðar töflur
63 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Fyllið inn vikudagana, byrjið á 1. degi meðferðar. Merkið í einn hring fyrir hverja töflu sem er tekin.
Takið skammtinn daglega í 3 vikur, síðan er hlé í 1 viku.
Ekkert Kisqali þessa viku.
Dagur
Vika

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1221/001
EU/1/17/1221/002
EU/1/17/1221/003
EU/1/17/1221/004
EU/1/17/1221/005
EU/1/17/1221/006

21 filmuhúðuð tafla (í PCTFE/PVC þynnum)
21 filmuhúðuð tafla (í PA/ál/PVC þynnum)
42 filmuhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
42 filmuhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)
63 filmuhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
63 filmuhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kisqali 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Kisqali 200 mg filmuhúðaðar töflur
ribociclib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur ribociclib succinat, sem samsvarar 200 mg af ribociclibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalecítín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 63 (3 þakkingar sem hver inniheldur 21) filmuhúðaðar töflur
Fjölþakking: 126 (3 þakkingar sem hver inniheldur 42) filmuhúðaðar töflur
Fjölþakking: 189 (3 þakkingar sem hver inniheldur 63) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) filmhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) filmhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) filmhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) filmhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) filmhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) filmhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kisqali 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Kisqali 200 mg filmuhúðaðar töflur
ribociclib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur ribociclib succinat, sem samsvarar 200 mg af ribociclibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalecítín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 filmuhúðuð tafla. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
42 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
63 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Fyllið inn vikudagana, byrjið á 1. degi meðferðar. Merkið í einn hring fyrir hverja töflu sem er tekin.
Takið skammtinn daglega í 3 vikur, síðan er hlé í 1 viku.
Ekkert Kisqali þessa viku.
Dagur
Vika

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) filmuhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) filmuhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) filmuhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) filmuhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) filmuhúðaðar töflur (í PCTFE/PVC þynnum)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) filmuhúðaðar töflur (í PA/ál/PVC þynnum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kisqali 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Kisqali 200 mg töflur
ribociclib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kisqali 200 mg filmuhúðaðar töflur ribociclib (ribociclib.)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Kisqali og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kisqali
3. Hvernig nota á Kisqali
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kisqali
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kisqali og við hverju það er notað

Upplýsingar um Kisqali

Kisqali inniheldur virka efnið ribociclib sem tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru hemlar cyclín-háðra kínasa 4 og 6 (CDK hemlar).

Við hverju Kisqali er notað

Kisqali er notað hjá sjúklingum með tegund brjóstakrabbameins sem kallað er hormónaviðtaka-jákvætt og HER2-neikvætt brjóstakrabbamein (manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2-neikvætt) sem er:

- staðbundið í brjósti eða gæti hafa dreifst í eitla nærri brjóstinu, án greinanlegrar dreifingar í aðra líkamshluta, sem hefur verið fjarlægð með skurðaðgerð og sýnir tiltekin einkenni sem auka líkur á endurkomu krabbameinsins. Það er notað ásamt aromatasahemli sem er notaður til hormónameðferðar við krabbameini (krabbameini án meinvarpa). Konur sem ekki eru komnar á tíðahvörf og karlar fá einnig meðferð með lyfi sem kallast gulbúsvakalosandi hormón (LHRH-örvi) og kemur í veg fyrir framleiðslu tiltekinna hormóna.
- ýmist langt gengið eða með meinvörpum. Þetta táknar að krabbameinið hefur vaxið út fyrir brjostið og dreift sér í eitla við brjostið (staðbundið, langt gengið) eða hefur dreift sér í aðra hluta líkamans (meinvörp). Kisqali er notað ásamt aromatasahemli eða fulvestranti, sem eru notuð sem hormónameðferð við krabbameini. Konur sem ekki eru komnar á tíðahvörf fá einnig meðferð með lyfi sem kallast gulbúsvakalosandi hormón (LHRH-örvi) og kemur í veg fyrir framleiðslu tiltekinna hormóna.

Verkun Kisqali

Verkun Kisqali er með þeim hætti að það stöðvar vaxtarboð frá CDK-próteinum 4 og 6 og kemur þar með í veg fyrir að krabbameinsfrumur vaxi og dreifi sér. Ef um er að ræða krabbamein án meinvarpa getur það komið í veg fyrir endurkomu krabbameins eftir skurðaðgerð (meðferð eftir skurðaðgerð nefnist viðbótarmeðferð). Ef um er að ræða langt gengið krabbamein eða krabbamein með meinvörpum getur það seinkað framvindu krabbameinsins.

Ef spurningar vakna um verkun Kisqali eða ástæður þess að lyfinu hefur verið ávísað skaltu leita til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

2. Áður en byrjað er að nota Kisqali

Farðu nákvæmlega eftir leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið frábrugðnar almennu upplýsingunum í fylgiseðlinum.

Ekki má nota Kisqali

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ribociclibi, jarðhnetum, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú heldur að þú sért með ofnæmi skaltu leita ráða hjá læknum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Kisqali er notað.

Ef eitthvað af eftirfarandi á við áður en Kisqali er tekið skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita:

- Ef þú ert með hita, særindi í hálsi eða munnsár vegna sýkinga (merki um fækkun hvítra blóðkorna).
- Ef þú ert með lifrарvandanál eða hefur verið með einhvern lifrарsjúkdóm.
- Ef þú ert með eða hefur verið með truflun á hjartastarfsemi eða hjartsláttartruflanir t.d. óreglulegan hjartslátt, þar á meðal ástand sem kallað er heilkenni langs QT bils (lenging QT bils) eða lágt gildi kalíum, magnesíum, kalsíum eða fosfórs í blóði.

Ef eitthvað af eftirfarandi á við meðan á meðferð með Kisqali stendur skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita:

- Ef þú ert með einhver eftirtalinna einkenna: útbrot, húðroða, blöðrur á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, háan hita, flensulík einkenni og stækkaða eitla (geta verið einkenni alvarlegra húðviðbragða).
Ef um er að ræða alvarleg húðviðbrögð biður lækinn þig tafarlaust um að stöðva meðferð með Kisqali.
- Öndunarerfiðleikar, hósti og mæði (geta verið merki um vandamál tengd lungum eða öndun).
Ef nauðsynlegt er, getur lækinn sagt þér að taka minni skammt af Kisqali eða ákveðið að hætta meðferðinni með Kisqali fyrir fullt og allt.

Eftirlit meðan á meðferð með Kisqali stendur

Blóðpróf verða tekin reglulega fyrir og meðan á meðferð með Kisqali stendur til að athuga lifrарstarfsemi og fjölda blóðkorna (hvítu blóðkorna, rauðu blóðkorna og blóðflagna) og salta (blóðsölt eru meðal annars kalíum, kalsíum, magnesíum og fosfat) í líkamanum. Einnig verður tekið hjartalínurit til að fylgjast með virkni hjartans fyrir og meðan á meðferð með Kisqali stendur. Ef nauðsyn krefur verða gerðar rannsóknir til að meta nýrnastarfsemina meðan á meðferð með Kisqali stendur. Ef nauðsyn krefur getur lækinn minnkað skammt Kisqali eða hætt meðferðinni tímabundið til þess að lifur, nýru, blóðkorn, sölt eða virkni hjartans verði eðlileg á ný. Lækinn getur einnig ákveðið að hætta meðferð með Kisqali fyrir fullt og allt.

Börn og unglíngar

Kisqali er ekki ætlað börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Kisqali

Áður en Kisqali er tekið, látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru með eða án lyfseðils, jurtalyf eða fæðubótarefni, því þau geta haft áhrif á verkun Kisqali. Ávallt skal láta lækinn vita ef nýju lyfi er ávísað eftir að meðferð er hafin með Kisqali.

Þetta á sérstaklega við um eftirfarandi:

- Tamoxifen, annað lyf sem notað er til meðferðar við brjóstakrabbameini.
- Sum lyf við sveppasýkingum, t.d. ketoconazol, itraconazol, voriconazol eða posaconazol.
- Sum lyf við HIV/alnæmi, t.d. ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir og efavirenz.

- Sum lyf við flogum eða krömpum (flogaveikilyf), t.d. carbamazepin og fenytoin.
- Jóhannesarjurt (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*) – náttúrulyf við þunglyndi og öðrum sjúkdómum.
- Sum lyf við hjartsláttaróreglu eða háum blóðþrýstingi, t.d. amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin, sotalol og verapamil.
- Malaríulyf, t.d. chloroquin.
- Sýklalyf, t.d. clarithromycin, telithromycin, moxifloxacin, rifampicin, ciprofloxacin, levofloxacin og azithromycin.
- Sum róandi eða deyfandi lyf, t.d. midazolam.
- Sum geðrofslyf, t.d. haloperidol.
- Lyf við hjartaöng, t.d. bepridil.
- Metadon, notað við verkjum eða ópíatafíkn.
- Lyf eins og ondansetron gefið í bláæð, notað til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfja.

Kisqali getur aukið eða minnkað þéttni annarra lyfja í blóði. Þetta á sérstaklega við um eftirfarandi:

- Lyf við göðkynja blöðruhálskirtilsstækkun, t.d. alfuzosin.
- Tamoxifen, annað lyf sem notað er til meðferðar við brjóstakrabbameini.
- Lyf við hjartsláttaróreglu, t.d. amiodaron eða quinidin.
- Geðrofslyf, t.d. pimozid eða quetiapin.
- Lyf til að bæta fitugildi í blóði, t.d. simvastatin eða lovastatin, pitavastatin, pravastatin eða rosuvastatin.
- Lyf til meðferðar við háum blóðsykursgildum (t.d. sykursýki) t.d. metformin.
- Lyf við hjartasjúkdómum t.d. digoxin.
- Lyf við lungnaslagæðaháþrýstingi og risvandamálum, t.d. sildenafil.
- Lyf við lágum blóðþrýstingi eða mígreni, t.d. ergotamin eða dihydroergotamin.
- Sum lyf við flogum vegna flogaveiki eða sem eru notuð til slævingar eða við svæfingu, t.d. midazolam.
- Lyf við svefntruflunum, t.d. triazolam.
- Verkjalyf, t.d. alfentanil og fentanyl.
- Lyf notuð til meðferðar við meltingarfærakvillum t.d. cisaprid.
- Lyf notuð til að koma í veg fyrir höfnun við líffæraígræðslu, t.d. tacrolimus, sirolimus og ciclosporin (einnig notuð við bólgu vegna liðagigtar og sóra).
- Everolimus, notað við nokkrum tegundum krabbameins og hnjóskahersli (einnig notað til að koma í veg fyrir höfnun eftir líffæraígræðslu).

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú ert ekki viss hvort lyf sem þú notar sé eitt af þeim sem talin eru upp hér á undan.

Notkun Kisqali með mat og drykk

Ekki borða greipávöxt eða matvæli sem innihalda greipávöxt eða drekka safa sem innihalda greipávöxt meðan á meðferð með Kisqali stendur. Það getur breytt ferli Kisqali í líkamanum og aukið magn Kisqali í blóði.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu og brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að nota Kisqali á meðgöngu.

Meðganga og konur á barneignaraldri

Ekki skal nota Kisqali á meðgöngu því það getur skaðað fóstrið. Ef þú ert kona á barneignaraldri skal neikvætt þungunarpróf liggja fyrir áður en meðferð með Kisqali er hafin. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda hindrandi getnaðarvörn eins og smokkinn og hettuna) meðan á meðferð með Kisqali stendur og í að minnsta kosti 21 dag eftir að síðasti skammtur er tekinn. Ráðfærðu þig við lækinn um val á öruggri getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Þú átt ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Kisqali stendur og í að minnsta kosti 21 dag eftir að síðasti skammtur er tekinn.

Akstur og notkun véla

Meðferð með Kisqali getur valdið þreytu, sundli og tilfinningu um að allt hringsnúist. Þú skalt því gæta varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Kisqali stendur.

Kisqali inniheldur sojalecítín

Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum mega ekki nota lyfið.

3. Hvernig nota á Kisqali

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn segir þér nákvæman fjölda taflna sem þú átt að taka og hvaða daga þú átt að taka þær. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum. Ekki á að breyta skammti Kisqali eða skammtaáætlun án þess að ræða við lækninginn.

Ekki á að taka stærri skammt en lækningurinn hefur ráðlagt.

Hve mikið af Kisqali á að taka

	Ráðlagður upphafsskammtur af Kisqali	Fjöldi taflna
Krabbamein án meinvarpa	400 mg einu sinni á dag	Tvær 200 mg töflur
Langt gengið krabbamein eða krabbamein með meinvörpum	600 mg einu sinni á dag	Þrjár 200 mg töflur
Athugið: Meðferðarlota er 28 dagar. Taktu Kisqali einu sinni á dag, eingöngu dag 1 til 21 af 28 daga meðferðarlötu. Ekki taka Kisqali dag 22 til 28 í meðferðarlötu.		

- Í Kisqali pakkingunni er nokkurs konar dagatal þar sem hægt er að fylgjast með daglegum skammti af Kisqali með því að merkja í einn hring fyrir hverja töflu sem tekin er í 28 daga meðferðarlötu.
- Lækningurinn segir þér nákvæman fjölda taflna sem þú átt að taka. Við ákveðnar aðstæður (t.d. ef um er að ræða lifrar- eða nýrnvandamál) getur lækningurinn sagt þér að taka minni skammt af Kisqali.

Mjög mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum lækningisins. Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir getur lækningurinn sagt þér að taka minni skammt, gera hlé á meðferð með Kisqali eða hætta henni fyrir fullt og allt.

Hvenær á að taka Kisqali

Kisqali á að taka einu sinni á dag á sama tíma dag hvern, helst að morgni. Það hjálpar þér að muna eftir að taka lyfið og að taka eftir aukaverkunum svo hægt sé að hafa tafarlaust samband við lækninginn.

Hvernig á að taka Kisqali

Kisqali töflur á að gleypa heilar (töflurnar á ekki að tyggja, mylja eða skipta áður en þeim er kyngt). Ekki á að taka töflu inn ef hún er brotin, mulin eða skemmd að öðru leyti.

Notkun Kisqali með mat og drykk

Þú átt að taka Kisqali einu sinni á dag alltaf á sama tíma, helst að morgni. Þú mátt taka lyfið með mat eða án.

Hve lengi á að taka Kisqali

Kisqali er tekið einu sinni á dag, dag 1 til 21 af 28 daga meðferðarlotu. Meðferð með Kisqali á að halda áfram eins lengi og lækningin segir þér.

Ef um er að ræða brjóstakrabbamein án meinvarpa er mælt með að hámarki þriggja ára meðferð. Ef um er að ræða langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum er meðferðin langtíma meðferð. Læknirinn fylgist reglulega með sjúkdómnum og athugar hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ef notaður er stærri skammtur af Kisqali en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur eða ef einhver annar tekur lyfið skaltu hafa samband við lækni eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar tafarlaust. Sýndu umbúðirnar af Kisqali. Læknismeðferð getur verið nauðsynleg.

Ef þú missir af skammti Kisqali

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt eða ef skammtur gleymist, skaltu sleppa skammtinum sem þú misstir af þann dag. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem þú hefur misst úr. Bíddu heldur þar til kemur að næsta skammti samkvæmt áætlun og taktu hann þá.

Ef hætt er að nota Kisqali

Ef þú telur að skammturinn sé of stór eða of lítill skaltu hafa samband við lækinn. Ekki hætta að taka Kisqali nema lækinn segi þér að gera það. Ef meðferð með Kisqali er hætt getur krabbameinið versnað.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Lestu þennan kafla vandlega. Aukaverkanir sem geta reynst alvarlegar eru taldar upp fyrst („**Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar**“) og síðan eru allar aðrar aukaverkanir („**Aðrar hugsanlegar aukaverkanir**“) taldar upp í röð eftir minnkandi tíðni.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Læknirinn mun hugsanlega gefa fyrirmæli um að minni skammtur sé tekinn, að hlé verði gert á meðferð með Kisqali eða að henni verði hætt til frambúðar. Upplýsið lækinn tafarlaust ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram meðan á meðferð með Kisqali stendur:

- Hiti, sviti eða hrollur, hósti, flensulík einkenni, þyngdartap, mæði, blóð í kvefslími, sár á líkamanum, heit eða sársaukafull svæði á líkamanum, niðurgangur eða magaverkur, eða mikil þreytutilfinning (merki og einkenni sýkingar). *Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Hiti, hrollur, máttleysi og tíðar sýkingar með einkennum eins og sárindum í hálsi eða munnsárum. Þetta geta verið merki um annaðhvort lítinn fjöldi hvítra blóðkorna (*mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*) eða lítinn fjölda eitilfrumna, sem er tegund hvítra blóðkorna (*algengar, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*).
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna sem gefa upplýsingar um heilbrigði lifrarinnar (óeðlileg lifrarpróf). *Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Skyndileg blæðing eða mar (merki um lágt gildi blóðflagna). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Minnkað magn kalíums í blóði sem gæti valdið truflunum á hjartslætti. *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*

- Brjóstverkur eða óþægindi, breyting á hjartslætti (hraður eða hægur), hjartsláttarónot, vægur svimi, yfirlið, sundl, bláleitar varir, mæði, þroti (bjúgur) í neðri útlimum eða í húð (þetta geta verið merki um hjartavandamál). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Þreyta, gul húð með kláða eða gul augnhvíta, ógleði eða uppköst, lystarleysi, verkur hægra megin á kviðsvæði, dökkt eða brúnt þvag, eða þér blæðir eða færð marbletti við minnsta tilefni (þetta geta verið merki um lifrарvandamál). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Bólga í lungum sem getur valdið þurrum hósta, brjóstverk, hita, mæði og öndunarerfiðleikum (þetta geta verið merki um millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu sem getur verið lífshættulegt ef þetta er verulegt). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Særindi í hálsi eða sár í munni ásamt hita sem nemur að minnsta kosti 38,3°C í eitt skipti eða hærri hita en 38°C lengur en í eina klukkustund og/eða sýkingu (daufkyrningafæð með hita). *Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).*

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Særindi í hálsi, nefrennsli, hiti (merki um öndunarfærasýkingu)
- Tíð og sársaukafull þvaglát (merki um þvagfærasýkingu)
- Ógleði
- Höfuðverkur
- Þreyta
- Þróttleysi
- Hárleysi (hárlos eða hárbýnning)
- Niðurgangur
- Hægðatregða
- Hósti
- Kviðverkur
- Hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Útbrot
- Sundl eða vægur svimi
- Þreyta, fölví (hugsanlega merki um lítið magn rauðra blóðkorna, blóðleysi)
- Uppköst
- Kláði
- Bjúgur á útlimum (þroti á höndum, ökkulum eða fótum)
- Mæði (andnauð, öndunarerfiðleikar)
- Munnbólga (munnsár með bólgu í góm)
- Verkur í munni og koki (hálssærindi)
- Minnkað magn kalsíums í blóði sem getur stundum valdið krampa
- Minnkuð matarlyst
- Óeðlilegar niðurstöður nýrnaþrófa (mikið magn kreatíníns í blóði)

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Læknirinn mun hugsanlega gefa fyrirmæli um að minni skammtur sé tekinn, að hlé verði gert á meðferð með Kísqali eða að henni verði hætt til frambúðar. Upplýsið lækinn tafarlaust ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram meðan á meðferð með Kísqali stendur:

- Hiti, sviti eða hrollur, hósti, flensulík einkenni, þyngdartap, mæði, blóð í kvefslími, sár á líkamanum, heit eða sársaukafull svæði á líkamanum, niðurgangur eða magaverkur, eða mikil

þreytutilfinning (merki og einkenni sýkingar). *Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).*

- Hiti, hrollur, máttleysi og tíðar sýkingar með einkennum eins og særindum í hálsi eða munnsárum (merki um lítinn fjölda hvítra blóðkorna eða eítillfrumna, sem eru tegundir hvítra blóðkorna). *Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna sem gefa upplýsingar um heilbrigði lifrarinnar (óeðlileg lifrarpróf). *Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Skyndileg blæðing eða mar (merki um lágt gildi blóðflagna). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Særindi í hálsi eða sár í munni ásamt hita sem nemur að minnsta kosti 38,3°C í eitt skipti eða hærri hita en 38°C lengur en í eina klukkustund og/eða sýkingu (daufkyrningafæð með hita). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Þreyta, gul húð með kláða eða gul augnhvíta, ógleði eða uppköst, lystarleysi, verkur hægra megin á kviðsvæði, dökkt eða brúnt þvag, eða þér blæðir eða færð marbletti við minnsta tilefni (þetta geta verið merki um lifrarvandamál). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Minnkað magn kalíums í blóði sem gæti valdið truflunum á hjartslætti. *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Brjóstverkur eða óþægindi, breyting á hjartslætti (hraður eða hægur), hjartsláttarónot, vægur svimi, yfirlið, sundl, bláleitar varir, mæði, þroti (bjúgur) í neðri útlimum eða í húð (þetta geta verið merki um hjartavandamál). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Bólga í lungum sem getur valdið þurru hósta, brjóstverk, hita, mæði og öndunarerfiðleikum (þetta geta verið merki um millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu sem getur verið lífshættulegt ef þetta er verulegt). *Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).*
- Alvarleg sýking sem fylgir hraðari hjartsláttur, mæði eða hröð öndun, hiti og kuldahrollur (þetta geta verið merki um sýklasótt sem er sýking í blóðrásinni sem getur verið lífshættuleg). *Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).*
- Alvarleg húðviðbrögð sem geta falið í sér einhver eftirtalinna einkenna: útbrot, húðroða, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, háan hita, flensulík einkenni, stækkaða eitla (húðþekjudrepslos). *Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).*

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þreyta, fölví (hugsanlega merki um lítið magn rauðra blóðkorna, blóðleysi)
- Særindi í hálsi, nefrennsli, hiti (merki um öndunarfærasýkingu)
- Tíð og sársaukafull þvaglát (merki um þvagfærasýkingu)
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Sundl eða vægur svimi
- Mæði (andnað, öndunarerfiðleikar)
- Hósti
- Ógleði
- Niðurgangur
- Uppköst
- Hægðatregða
- Kviðverkur
- Munnbólga (munnsár með bólgu í góm)
- Meltingartuflanir (ólga í maga, meltingartregða, brjóstsviði)
- Hárleysi (hárlos eða hárþynning)
- Útbrot

- Kláði
- Bakverkur
- Þreyta
- Bjúgur á útlimum (þroti á höndum, ökkulum eða fótum)
- Hiti
- Þróttleysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kviðverkur, ógleði, uppköst og niðurgangur (merki um maga- og garnabólgu, sem er sýking í meltingarveginum)
- Minnkað magn kalsíum í blóði sem getur stundum valdið krampa
- Minnkað magn fosfats í blóði
- Svimi (tilfinning um að allt hringsnúist)
- Tárivot augu
- Augnþurrkur
- Minnkað magn kalíums í blóði sem gæti valdið truflunum á hjartslætti
- Bragðskynstruflun (undarlegt bragð í munni)
- Húðþurrkur
- Rauð húð
- Skjallblettur (tap á litarefni húðar í flekkjum)
- Verkur í munni og koki (hálssærindi)
- Munnþurrkur
- Óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (mikið magn kreatíníns í blóði)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Viðbrögð á húð sem valda rauðum blettum eða flekkjum á húð og geta litið út eins og skotskífa eða „skotmark“ með dökkrauðri miðju umluktri fölari rauðum hringjum (regnbogaroði)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kisqali

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki skal nota lyfið ef skemmdir eru á pakkningunni eða ef merki eru um að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kisqali inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ribociclib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur ribociclib succinat sem samsvarar 200 mg af ribociclibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, crospovidon tegund A, lágbéttni hydroxyprópylsellulósi, magnesíumstearat, vatnsfrí kísilkvoða.
Filmuhúð: svart járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), sojalecitín (E322) (sjá „Kisqali inniheldur sojalecitín“ í kafla 2), polyvinylalkóhól (vatnsrofið að hluta), talkúm, títantvíoxíð (E171), xanthan gúmmí.

Lýsing á útliti Kisqali og pakkningastærðir

Kisqali eru filmuhúðaðar töflur í þynnum.

Filmuhúðuðu töflurnar eru ljósgráfjólubláar, án skoru, kringlóttar með „RIC“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar: Pakkningar sem innihalda 21, 42 eða 63 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 63 (3 pakkningar sem hver inniheldur 21), 126 (3 pakkningar sem hver inniheldur 42) eða 189 (3 pakkningar sem hver inniheldur 63) filmuhúðaðar töflur.

Kisqali pakkning sem inniheldur 63 töflur er ætluð sjúklingum sem taka ribociclib dagskammt sem er 600 mg (3 töflur einu sinni á dag).

Kisqali pakkning sem inniheldur 42 töflur er ætluð sjúklingum sem taka ribociclib dagskammt sem er 400 mg (2 töflur einu sinni á dag).

Kisqali pakkning sem inniheldur 21 töflu er ætluð sjúklingum sem taka minnsta ribociclib dagskammt sem er 200 mg (1 tafla á dag).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.