

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Kisqali 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha ribociclib succinate, ekwivalenti għal 200 mg ribociclib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.344 mg leċitina tas-soja.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Vjola ċara fil-griż, mingħajr sinjal imnaqqax, tonda, ibbuzzata bi xfar imċanfrin (dijametru ta' madwar: 11.1 mm), imnaqqax b'"RIC" fuq naħa u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider bikri

Kisqali flimkien ma' inibitur ta' aromatasi huwa indikat għat-trattament adjuvanti ta' pazjenti b'kanċer tas-sider bikri pożittivi għar-riċettur tal-ormoni (HR), negattivi għar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2) b'riskju għoli li jerga' jfígġ (ara sezzjoni 5.1 għall-kriterji tal-għażla).

Fin-nisa qabel jew waqt il-menopawża, jew fl-irġiel, l-inibitur ta' aromatasi għandu jingħata flimkien ma' agonista tal-ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH).

Kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku

Kisqali huwa indikat għat-trattament ta' nisa b'kanċer tas-sider avanzat lokalment jew metastatiku, pożittiv għall-HR, negattiv għall-HER2 flimkien ma' inibitur ta' aromatasi jew fulvestrant bħala terapija inizjali abbażi endokrinali, jew f'nisa li rċevew terapija endokrinali minn qabel.

Fin-nisa qabel jew waqt il-menopawża, it-terapija endokrinali għandha tkun ikkombinata ma' agonista tal-LHRH.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Kisqali għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Testjar HR-pożittiv, HER2-negattiv

L-għażla tal-pazjent għat-trattament b'Kisqali abbażi tal-espressjoni tat-tumur ta' HR u HER2 għandha tiġi vvalutata permezz ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD) b'immarkar CE bl-iskop maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bl-immarkar CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test validat alternattiv.

Požoloġija

Kanċer tas-sider bikri

Id-doża rakkomandata hija 400 mg (żewġ pilloli miksija b'rita ta' 200 mg) ta' ribociclib darba kuljum għal 21 jum konsekuttivi segwiti minn 7 ijiem mingħajr it-trattament, li jwassal għal ċiklu komplut ta' 28 jum. F'pazjenti b'kanċer tas-sider bikri, Kisqali għandu jittiehed sakemm jgħaddu 3 snin ta' trattament jew sakemm il-marda terġa tfigg jew sakemm issehh tossiċità mhux aċċettabbli.

Meta Kisqali jintuża flimkien ma' inibitur ta' aromatasi (AI), l-AI għandu jittiehed mill-halq darba kuljum kontinwament matul iċ-ċiklu ta' 28 ġurnata. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) tal-AI għal aktar dettall.

F'nisa qabel jew waqt il-menopawża, jew fl-irġiel, l-inibitur ta' aromatasi għandu jingħata flimkien ma' agonista tal-LHRH.

Kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku

Id-doża rakkomandata hija 600 mg (tliet pilloli miksija b'rita ta' 200 mg) ta' ribociclib darba kuljum għal 21 jum konsekuttivi segwiti minn 7 ijiem mingħajr it-trattament, li jwassal għal ċiklu komplut ta' 28 jum. F'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku, it-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent ikun qed jikseb benefiċċju kliniku mit-terapija jew sal-okkorrenza ta' tossiċità li ma tkunx aċċettabbli.

Meta Kisqali jintuża flimkien ma' AI, l-AI għandu jittiehed mill-halq darba kuljum kontinwament matul iċ-ċiklu ta' 28 ġurnata. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) tal-AI għal aktar dettall.

Meta Kisqali jintuża flimkien ma' fulvestrant, fulvestrant jingħata ġol-muskolu fil-jiem 1, 15 u 29, u darba kull xahar wara dan. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' fulvestrant għal aktar dettalji.

It-trattament tan-nisa qabel u waqt il-menopawża bil-kombinazzjonijiet approvati ta' Kisqali għandu jinkludi wkoll agonista LHRH skont il-prattika klinika lokali.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi (ARs - *adverse reactions*) severi jew intollerabbli jista' jehtieg interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif temporanju tad-doża ta' Kisqali. Jekk ikun mehtieg tnaqqis fid-doża, il-linji gwida rakkomandati għat-tnaqqis tad-doża huma elenkati fit-Tabella 1.

Tabella 1 Linji gwida rakkomandati għal modifikazzjonijiet fid-doża

	Kisqali	
	Doża	Numru ta' pilloli ta' 200 mg
Kanċer tas-sider bikri		
Doża tal-bidu	400 mg/jum	2
Tnaqqis fid-doża	200 mg*/jum	1
Kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku		
Doża tal-bidu	600 mg/jum	3
L-ewwel tnaqqis fid-doża	400 mg/jum	2
It-tieni tnaqqis fid-doża	200 mg*/jum	1
* Jekk ikun mehtieg aktar tnaqqis fid-doża taht 200 mg/jum, it-trattament għandu titwaqqaf għal kollox.		

Tabelli 2, 3, 4, 5 u 6 jagħtu sommarju fil-qosor tar-rakkomandazzjonijiet għall-interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' Kisqali għall-immaniġġjar ta' ARs speċifiċi. Il-gudizzju kliniku tat-tabib li qed jikkura għandu jiggwida l-pjan ta' mmaniġġjar ta' kull pazjent abbażi ta' valutazzjoni individwali tal-benefiċċju u r-riskju (ara sezzjoni 4.4).

Qabel ma jinbada t-trattament għandu jsir għadd shiħ tad-demmm (CBC - *complete blood count*). Wara li jinbada t-trattament b'Kisqali CBC għandu jiġi mmonitorjat kull ġimagħtejn għall-ewwel 2 ċikli, fil-bidu ta' kull wieħed mill-4 ċikli sussegwenti, imbagħad kif indikat klinikament.

Tabella 2 Modifikazzjoni fid-doża u immaniġġjar – Newtrogenija

	Grad 1 jew 2* (ANC 1 000/mm ³ - ≤LLN)	Grad 3* (ANC 500 - <1 000/mm ³)	Newtrogenija bid-deni** ta' Grade 3*	Grad 4* (ANC <500/mm ³)
Newtrogenija	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża	Interruzzjoni tad- doża sakemm isehh irkupru għal grad ≤2. Ibda Kisqali mill- għdid fl-istess livell ta' doża. Jekk terġa' ssehħ tossicità ta' grad 3: Interruzzjoni tad- doża sakemm isehh irkupru sa grad ≤2, imbagħad ibda Kisqali mill-għdid u naqqas b'livell 1 tad-doża.	Interruzzjoni tad-doża sakemm isehh irkupru għal grad ≤2. Ibda Kisqali mill-għdid u naqqas b'livell 1 tad- doża	Interruzzjoni tad- doża sakemm isehħ irkupru għal grad ≤2. Ibda Kisqali mill-għdid u naqqas b'livell 1 tad-doża.
* Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 4.03 (CTCAE = Kriterji għal Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi [<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>]) ** Newtrogenija ta' grad 3 b'episodju wieħed ta' deni ta' >38.3°C (jew 38°C u oghla għal aktar minn siegħa u/jew infezzjoni fl-istess waqt) ANC = ammont assolut ta' newtrofili; LLN = l-anqas limitu tan-normal				

Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs - *liver function tests*) qabel ma jinbada t-trattament. Wara li jinbada t-trattament b'Kisqali LFTs għandhom isiru kull ġimagħtejn għall-ewwel 2 ċikli, fil-bidu ta' kull wieħed mill-4 ċikli sussegwenti, imbagħad kif indikat klinikament. Jekk ikunu nnottati anormalitajiet ta' grad ≥2, huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti.

Tabella 3 Modifikazzjoni fid-doża u immaniġġjar – Tossicità fil-fwied u fil-marrara

	Grad 1* (> ULN – 3 x ULN)	Grad 2* (>3 sa 5 x ULN)	Grad 3* (>5 sa 20 x ULN)	Grad 4* (>20 x ULN)
Żidiet ta’ AST u/jew ALT mill-linja bażi**, minghajr żieda fil-bilirubina totali ’l fuq minn 2 x ULN	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.	Linja bażi grad <2: Interruzzjoni tad-doża sakemm isehh irkupru għal ≤ grad fil-linja bażi, imbagħad ibda Kisqali mill-ġdid fl-istess livell ta’ doża. Jekk jerga’ jsehħ grad 2, ibda Kisqali mill-ġdid f’livell ta’ doża inqas.	Interruzzjoni tad-doża ta’ Kisqali sakemm isehh irkupru għal ≤ grad fil-linja bażi, imbagħad ibda mill-ġdid f’livell ta’ doża inqas. Jekk jerga’ jsehħ grad 3, waqqaf Kisqali.	Waqqaf Kisqali.
		Linja bażi grad = 2: L-ebda interruzzjoni tad-doża.		
Żidiet ta’ AST u/jew ALT flimkien ma’ żieda fil-bilirubina totali, minghajr kolestasi	Jekk pazjent jiżviluppa ALT u/jew AST >3 x ULN flimkien ma’ bilirubina totali >2 x ULN irrispettivament mill-grad tal-linja bażi, waqqaf Kisqali.			
* Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 4.03 (CTCAE = Kriterji għal Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi [<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>]) ** Linja bażi = qabel il-bidu tat-trattament ULN = l-ogħla limitu tan-normal				

ECG għandu jiġi evalwat qabel ma jinbeda t-trattament b'Kisqali għall-pazjenti kollha.

It-trattament b'Kisqali għandu jinbeda biss f'pazjenti bil-valuri tal-QTcF anqas minn 450 msek. Wara li jinbeda t-trattament, ECG għandu jiġi ripetut f'madwar jum 14 tal-ewwel ċiklu, imbagħad kif indikat klinikament.

Fil-każ ta' titwil ta' QTcF waqt it-trattament, huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-ECG f'pazjenti b'kanċer tas-sider bikri u b'kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku.

Tabella 4 Modifikazzjoni fid-doża u immaniġġjar – titwil ta’ QT

Titwil tal-QTcF*	Kanċer tas-sider bikri	Kanċer tas-sider avanzzat jew metastatiku
>480 msek u ≤500 msek	Interruzzjoni tad-doża ta’ Kisqali sakemm il-QTcF jinżel għal <481 msek.	
	Kompli bl-istess livell tad-doża.	Naqqas għal-livell aktar baxx li jmiss tad-doża.
	Jekk jerga’ jsehh QTcF ta’ ≥481 msek, interrompi t-trattament b’Kisqali sakemm il-QTcF jinżel għal <481 msek, u wara għaddi għal-livell aktar baxx li jmiss tad-doża.	
>500 msek	Interruzzjoni tad-doża ta’ Kisqali sakemm il-QTcF jinżel għal <481 msek, u wara għaddi għal-livell aktar baxx li jmiss tad-doża. Jekk jerga’ jsehh QTcF ta’ >500 msek, waqqaf Kisqali.	
Jekk l-intervall tal-QTcF huwa akbar minn 500 msek jew juri bidla mil-linja bazi akbar minn 60 msek flimkien ma’ torsade de pointes jew takikardija ventrikulari polimorfika jew sinjali/sintomi ta’ aritmija serja, waqqaf Kisqali għal kollox.		
Nota: Jekk ikun meħtieġ aktar tnaqqis tad-doża meta mogħtija doża ta’ 200 mg, Kisqali għandu jitwaqqaf.		
*QTcF = Intervall tal-QT ikkoreġut bil-formula ta’ Fridericia.		

Tabella 5 Modifikazzjoni fid-doża u mmaniġġjar – ILD/pulmonite

	Grad 1* (asintomatiku)	Grad 2* (sintomatiku)	Grad 3 jew 4* (sever)
ILD/pulmonite	Mhux mehtieg aġġustament fid-doża. Ibda terapija medika xierqa u mmonitorja kif indikat klinikament.	Interruzzjoni tad-doża sakemm isehh irkupru għal grad ≤1, imbagħad ibda Kisqali mill-ġdid f’livell ta’ doża inqas **.	Waqqaf Kisqali.
* Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 4.03 (CTCAE = Kriterji għal Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi [<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>])			
**Għandha titwettaq valutazzjoni individwali tal-benefiċċji u r-riskji meta jkun qed jiġi kkunsidrat li Kisqali jinbeda mill-ġdid.			
ILD = mard interstizzjali tal-pulmun (interstitial lung disease)			

Tabella 6 Modifikazzjoni fid-doża u immaniġġjar – Tossiċitajiet ohra*

Tossiċitajiet ohra	Grad 1 jew 2**	Grad 3**	Grad 4**
	Mhux mehtieg aġġustament fid-doża. Ibda terapija medika xierqa u mmonitorja kif indikat klinikament.	Interruzzjoni tad-doża sakemm isehh irkupru għal grad ≤1, imbagħad ibda Kisqali mill-ġdid fl-istess livell ta’ doża. Jekk jerga’ jsehh grad 3, ibda Kisqali mill-ġdid f’livell ta’ doża inqas.	Waqqaf Kisqali.
* Minbarra newtropenija, tossiċità fil-fwied, titwil tal-intervall QT u ILD/pulmonite.			
** Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 4.03 (CTCAE = Kriterji għal Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi [<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>])			

Irreferi għall-SmPC għall-ġhoti flimkien ta’ AI, fulvestrant jew agonista LHRH dwar il-linji gwida b’rabta mal-modifikazzjoni tad-doża u għal tagħrif ieħor rilevanti dwar is-sigurtà f’każ ta’ tossiċità.

Modifikazzjoni fid-doża biex Kisqali jintuża flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP3A4

L-użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwi ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat u għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali alternattiv fl-istess waqt b'potenzjal inqas ta' inibizzjoni ta' CYP3A4. Jekk il-pazjenti jkollhom jingħataw inibitur qawwi ta' CYP3A4 flimkien ma' ribociclib, id-doża ta' Kisqali għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.5).

F'każ ta' pazjenti li qed jiedhu 600 mg ribociclib kuljum u li ma jistgħux jevitaw li jingħataw fl-istess hin inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża għandha titnaqqas għal 400 mg.

F'każ ta' pazjenti li qed jiedhu 400 mg ribociclib kuljum u li ma jistgħux jevitaw li jingħataw fl-istess hin inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża għandha titnaqqas aktar għal 200 mg.

F'każ ta' pazjenti li tnaqqas ilhom id-doża għal 200 mg ribociclib kuljum u li ma jistgħux jevitaw li jingħataw fl-istess hin inibitur qawwi ta' CYP3A4, it-trattament b'Kisqali għandu jitwaqqaf.

Minhabba varjabilità bejn il-pazjenti, l-aġġustamenti rakkomandati fid-doża jista' ma jkunux l-aħjar għall-pazjenti kollha, għalhekk huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. Jekk l-inibitur qawwi jitwaqqaf, id-doża ta' Kisqali għandha tinbidel għad-doża użata qabel il-bidu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 wara mill-inqas 5 half-lives tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Doża tal-bidu ta' 200 mg hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Kisqali ma ġiex studjat f'pazjenti b'kanċer tas-sider b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'kanċer tas-sider bikri b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). F'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh klassi A); pazjenti b'indeboliment moderat (Child-Pugh klassi B) u sever (Child-Pugh klassi C) tal-fwied jista' jkollhom żieda (inqas minn darbtejn) fl-espożizzjoni għal ribociclib u hija rakkomandata d-doża tal-bidu ta' 400 mg Kisqali darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kisqali fit-tfal u l-adolesxenti ta' età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti ta' età 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kisqali għandu jittiehed mill-halq darba kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jitteġġu biex jiedu d-doża tagħhom bejn wiehied u ieħor fl-istess hin kuljum, preferibbilment filgħodu. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jiedu d-doża jew jaqbez xi doża, m'għandhiex tittiehed doża oħra dakinhar. Id-doża preskritta li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jinqasmu qabel jinbelgħu. M'għandha tinbela' l-ebda pillola jekk tkun miksura, maqsuma jew jekk b'xi mod ma tkunx intatta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-karawett, soja jew kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Marda vixxerali kritika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ribociclib ma' għewx studjati f'pazjenti b'marda vixxerali kritika.

Newtropenija

Abbażi tas-severità tan-newtropenija, it-trattament b'Kisqali jista' jkollu jiġi interrott, imnaqqas jew imwaqqaf kif deskritt fit-Tabella 2 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Tossiċità fil-fwied u fil-marrara

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel ma jinbeda t-trattament b'Kisqali. Wara li jinbeda t-trattament, il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Abbażi tas-severità ta' żidiet ta' transaminase, it-trattament b'Kisqali jista' jkollu jiġi interrott, imnaqqas jew imwaqqaf kif deskritt fit-Tabella 3 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Rakkomandazzjonijiet għall-pazjenti li għandhom AST/ALT elevati għal grad ≥ 3 fil-linja bażi ma' għewx stabbiliti.

Titwil tal-interval QT

L-użu ta' Kisqali għandu jiġi evitat f'pazjenti li diġà għandhom titwil ta' QTc jew li għandhom riskju sinifikanti li jiżviluppaw dan. Dan jinkludi pazjenti:

- bis-sindrome ta' QT twil;
- b'mard tal-qalb mhux ikkontrollat jew sinifikanti, inkluż infart mijokardijaku reċenti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, angina instabbli u bradiaritmija;
- b'anormalitajiet fl-elettroliti.

L-użu ta' Kisqali flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QTc u/jew inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat għax dan jista' jwassal għal titwil klinikament sinifikanti tal-intervall QTcF (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 5.1). Jekk l-għoti flimkien ta' Kisqali ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 ma' jistax jiġi evitat, id-doża ta' Kisqali għandha tinbidel kif imfisser f'sezzjoni 4.2.

Abbażi tar-riżultati mill-istudju E2301 (MONALEESA-7), mhuwiex irrakkomandat li Kisqali jintuża flimkien ma' tamoxifen (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Kanċer tas-sider bikri

Fl-istudju O12301C (NATALEE), ġiet osservata żieda fl-intervall QTcF ta' >60 msek mil-linja bażi f'19-il pazjent (0.8%) li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' AI.

L-ECG għandu jiġi evalwat qabel ma jinbeda t-trattament. It-trattament b'Kisqali għandu jinbeda biss f'pazjenti b'valuri ta' QTcF inqas minn 450 msek. L-ECG għandu jiġi rripetut f'bejn wieħed u ieħor jum 14 tal-ewwel ċiklu, umbagħad kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F'pazjenti b'kanċer tas-sider bikri, għandu jitwettagħ monitoraġġ xieraq tal-elettroliti fis-serum (inklużi potassju, kalċju, fosfru u manjeżju) qabel ma jinbeda t-trattament, fil-bidu tal-ewwel 6 ċikli u mbagħad kif indikat klinikament. Kwalunkwe anormalità għandha tiġi kkoreġuta qabel ma jinbeda t-trattament b'Kisqali u matul it-trattament b'Kisqali.

Abbażi ta' titwil ta' QT osservat waqt it-trattament, it-trattament b'Kisqali jista' jkollu jiġi interrott, imnaqqas jew imwaqqaf kif deskritt fit-Tabella 4 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku

Fl-istudju E2301 (MONALEESA-7), ġiet osservata żieda fl-intervall QTcF ta' >60 msek mil-linja bażi f'14/87 (16.1%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' tamoxifen u fi 18/245 (7.3%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' inibitur ta' aromatasi mhux sterojdali (NSAI).

L-ECG għandu jiġi evalwat qabel ma jinbeda t-trattament. It-trattament b'Kisqali għandu jinbeda biss f'pazjenti b'valuri ta' QTcF inqas minn 450 msek. L-ECG għandu jiġi ripetut f'bejn wiehied u ieħor jum 14 tal-ewwel ċiklu, imbagħad kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku, għandu jitwettaq monitoraġġ xieraq tal-elettroliti fis-serum (inklużi potassju, kalċju, fosfru u manjeżju) qabel ma jinbeda t-trattament, fil-bidu tal-ewwel 6 ċikli u mbagħad kif indikat klinikament. Kwalunkwe anormalità għandha tiġi kkoreġuta qabel ma jinbeda t-trattament b'Kisqali u matul it-trattament b'Kisqali.

Abbażi ta' titwil ta' QT osservat waqt it-trattament, it-trattament b'Kisqali jista' jkollu jiġi interrott, imnaqqas jew imwaqqaf kif deskritt fit-Tabella 4 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Reazzjonijiet tal-ġilda gravi

Kienet irrappurtata nekroliżi epidermali tossika (*Toxic epidermal necrolysis* - TEN) mit-trattament b'Kisqali. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuggerixxu reazzjonijiet tal-ġilda gravi (eż. raxx progressiv mifruq fuq il-ġilda hafna drabi bi nfafet jew feriti mukużi), Kisqali għandu jitwaqqaf minnufih.

Mard interstizzjali tal-pulmun/pulmonite

Mard interstizzjali tal-pulmun (*Interstitial lung disease* - ILD)/pulmonite kien rrapportat b'Kisqali. Pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi tal-pulmun indikattivi ta' ILD/pulmonite li jistgħu jinkludu ipossja, sogħla u dispnea u l-modifiki fid-doża għandhom jiġu mmanigġjati skont it-Tabella 5 (ara sezzjoni 4.2).

Fuq il-baži tas-severità tal-ILD/pulmonite, li tista' tkun fatali, Kisqali jista' jeħtieġ interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża kif deskritt f'Tabella 5 (ara sezzjoni 4.2).

Żieda ta' kreatinina fid-demm

Ribociclib jista' jwassal biex tiżdied il-kreatinina fid-demm bħala inibitur tat-trasportatur tal-kazzjoni organika 2 (OCT2) tat-trasportaturi tal-kliewi u bħala proteina tat-terapija multimedikinali u ta' estrusjoni tossika 1 (MATE1), li għandhom sehem mis-sekrezzjoni attiva tal-kreatinina mit-tubi prossimali (ara sezzjoni 4.5). F'każ li tiżdied il-kreatinina fid-demm waqt it-trattament, huwa rrakkomandat li jkun hemm aktar evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi sabiex tkun eskluża l-insuffiċjenza renali.

Sottosrati ta' CYP3A4

Ribociclib hu inibitur qawwi ta' CYP3A4 f'doża ta' 600 mg u inibitur moderat ta' CYP3A4 f'doża ta' 400 mg. Għaldaqstant, ribociclib jista' jinterixxi ma' prodotti medikinali li huma mmetabolizzati permezz ta' CYP3A4, li jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet tas-serum tas-sottostrati ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5). Wiehded għandu joqgħod attent f'każ li sottostrati sensittivi ta' CYP3A4 jintużaw flimkien ma' indiċi terapewtiku dejjaq u l-SmPC tal-prodott l-ieħor għandu jkun ikkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4.

Indeboliment tal-kliewi

Id-doża rakkomandata ta' 200 mg għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi huwa estimat li jirriżulta f'madwar 45% espożizzjoni inqas ikkumparat ma' doża tal-bidu standard ta' 600 mg f'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku b'funzjoni normali tal-kliewi. L-effikaċja ta' din id-doża tal-bidu mhux magħrufa. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi b'monitoraġġ mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw metodu effikaċi ta' kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jieħdu Kisqali u għal tal-inqas 21 jum wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Lecitina tas-soja

Kisqali fih il-lecitina tas-soja. Il-pazjenti li għandhom sensitività eċċessiva għall-karawett jew għas-soja m'għandhomx jieħdu Kisqali (ara sezzjoni 4.3).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' ribociclib fil-plażma

Ribociclib huwa primarjament metabolizzat permezz ta' CYP3A4. Għalhekk, prodotti mediċinali li jistgħu jinfluwenzaw l-attività tal-enzima CYP3A4 jistgħu jibdlu l-farmakokinetika ta' ribociclib. L-għoti tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ritonavir (100 mg darbtejn kuljum għal 14-il jgurnata) flimkien ma' doża waħda ta' 400 mg ta' ribociclib zied l-espożizzjoni għal ribociclib (AUC_{inf}) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max} - *peak concentration*) f'individwi f'saħħithom bi 3.2 u 1.7 darbiet, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 400 mg ribociclib mogħtija waħedha. C_{max} u AUC_{last} għal LEQ803 (metabolit prominenti ta' ribociclib responsabbli għal anqas minn 10% tal-espożizzjoni tas-sustanza oriġinali) naqsu b'96% u 98%, rispettivament. Simulazzjonijiet farmakokinetiċi abbażi fiżjoloġika (PBPK) mogħtija flimkien ma' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) stmat li s- C_{max} u l- AUC_{0-24h} ta' ribociclib (400 mg darba kuljum) fi stat wieqaf żdiedu b'1.5 u 1.8 drabi, rispettivament.

L-użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwi ta' CYP3A4 inklużi, iżda mhux limitat għal dawn li ġejjin, għandu jiġi evitat: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil u voriconazole (ara sezzjoni 4.4). Għandhom jiġu kkunsidrati prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt alternattivi b'potenzjal inqas li jinibixxu CYP3A4 u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-ARs b'rabta ma' ribociclib (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Jekk l-għoti ta' Kisqali flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Kisqali għandha tinbidel kif imfisser f'sezzjoni 4.2. Madankollu, m'hemm l-ebda data klinika b'dawn l-aġġustamenti fid-doża. Minhabba varjabilità bejn il-pazjenti, l-aġġustamenti fid-doża rakkomandati jista' ma jkunx l-aħjar fil-pazjenti kollha, għalhekk huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għall-ARs b'rabta ma' ribociclib. F'każ ta' tossiċità relatata ma' ribociclib, id-doża għandha tiġi modifikata jew it-trattament għandu jiġi interrott sakemm it-tossiċità tgħaddi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Jekk l-inibitur qawwi CYP3A4 jitwaqqaf, u wara mill-inqas 5 half-lives tal-inibitur ta' CYP3A4 (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-inibitur CYP3A4 inkwistjoni), Kisqali għandu jitkompla bl-istess doża użata qabel il-bidu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4.

Simulazzjonijiet PBPK issuġġerew li meta mogħtija doża ta' 600 mg ribociclib, inibitur moderat ta' CYP3A4 (erythromycin) jista' jżid is- C_{max} u l-AUC tal-istat wieqaf ta' ribociclib b'1.1 drabi u 1.1 drabi, rispettivament. Simulazzjonijiet PBPK issuġġerew li inibitur moderat ta' CYP3A4 jista' jżid is- C_{max} u l-AUC ta' 400 mg ribociclib fi stat wieqaf b'1.1 u 1.2 drabi, rispettivament. L-effett tad-doża ta' 200 mg darba kuljum kien imbassar li se jkun ta' zieda ta' 1.3 u 1.5 drabi fis- C_{max} u l-AUC fi stat wieqaf, rispettivament. Mhux meħtieġa aġġustament fid-doża ta' ribociclib mat-tnedija tat-trattament b'inibituri ħfief jew moderati ta' CYP3A4. Madankollu, il-monitoraġġ tal-ARs b'rabta ma' ribociclib hu rakkomandat.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut. Dawn huma magħrufa li jinibixxu l-enzimi taċ-ċitokroma CYP3A4 u jistgħu jżidu l-espożizzjoni għal ribociclib.

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' ribociclib fil-plażma

L-ghoti tal-induttur qawwi ta' CYP3A4 rifampicin (600 mg kuljum għal 14-il ġurnata) flimkien ma' doża waħda ta' 600 mg ta' ribociclib naqqas l-AUC_{inf} u C_{max} ta' ribociclib b'89% u 81%, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 600 mg ribociclib mogħtija waħedha f'individwi f'saħħithom. C_{max} ta' LEQ803 żdiedet b'1.7 darbiet u AUC_{inf} naqset b'27%, rispettivament. Għalhekk l-użu fl-istess waqt ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 jista' jwassal għal espożizzjoni imnaqqas u konsegwentement riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. L-użu fl-istess waqt ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat inklużi, iżda mhux limitat għal, phenytoin, rifampicin, carbamazepine u St John's Wort (*Hypericum perforatum*). Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali mogħti fl-istess waqt alternattiv mingħajr potenzjal jew b'potenzjal żgħir li jinduċi CYP3A4.

L-effett ta' induttur moderat ta' CYP3A4 fuq l-espożizzjoni ta' ribociclib ma' ġiex studjat. Simulazzjonijiet PBPK issuġġerew li induttur moderat ta' CYP3A4 (efavirenz) jista' jnaqqas C_{max} u l-AUC ta' ribociclib fi stat wieqaf b'55% u 74%, rispettivament, meta mogħtija doża ta' 400 mg ribociclib, u bi 52% u 71%, rispettivament, meta mogħtija doża ta' 600 mg ribociclib. L-użu flimkien ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 jista' għaldaqstant iwassal għal tnaqqis fl-espożizzjoni u konsegwentement għal riskju li jkun hemm effikaċja mdgħajfa, b'mod partikulari f'pazjenti ttrattati b'400 mg jew 200 mg ribociclib darba kuljum.

Sustanzi li jista' jkollhom il-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma mibdula permezz ta' Kiskali

Ribociclib huwa inibitur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u jista' jinteraġixxi ma' sottostrati mediċinali li huma metabolizzati permezz ta' CYP3A4, u dan jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum tal-prodott mediċinali użat fl-istess waqt.

L-ghoti ta' midazolam (sottostrat ta' CYP3A4) flimkien ma' dozi multipli ta' Kiskali (400 mg) zied l-espożizzjoni għal midazolam b'280% (3.80 darba) f'individwi f'saħħithom, meta mqabbel mal-ghoti ta' midazolam waħdu. Simulazzjonijiet PBPK issuġġerew li Kiskali mogħti b'doża ta' 600 mg huwa mistenni li jżid l-AUC ta' midazolam b'5.2 darbiet. Għalhekk, b'mod ġenerali, meta ribociclib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali ohra, l-SmPC tal-prodott mediċinali l-iehor għandu jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet rigward għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Hija rakkomandata kawtela meta jintuża flimkien ma' sottostrati sensittivi ta' CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq (ara sezzjoni 4.4). Id-doża ta' sottostrat sensittiv ta' CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq, inkluż iżda mhux limitat għal alfentanil, ciclosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus u tacrolimus, jista' jkollha bżonn li tiġi mnaqqsa peress li ribociclib jista' jżid l-espożizzjoni tagħhom.

L-ghoti flimkien ta' ribociclib mas-sottostrati ta' CYP3A4 li ġejjin għandu jiġi evitat: alfuzosin, amiodarone, cisapride, pimozone, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quetiapine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam.

L-ghoti ta' kaffeina (sottostrat ta' CYP1A2) flimkien ma' dozi multipli ta' Kiskali (400 mg) zied l-espożizzjoni għall-kaffeina b'20% (1.20 darba) f'individwi f'saħħithom, meta mqabbel ma' għoti ta' kaffeina waħedha. Bid-doża klinikament rilevanti ta' 600 mg, simulazzjonijiet bl-użu ta' mudelli PBPK bassru effetti inibitorji dgħajfa biss ta' ribociclib fuq sottostrati ta' CYP1A2 (żieda fl-AUC ta' < darbtejn).

Sustanzi li huma sottostrati ta' trasportaturi

Evalwazzjonijiet *in vitro* indikaw li ribociclib għandu potenzjal li jinibixxi l-attivitajiet tat-trasportaturi tal-mediċini P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 u BSEP. Hu avżat li jkun hemm kawtela u monitoraġġ dwar tossiċità matul it-trattament flimkien ma' sottostrati sensittivi ta' dawn it-trasportaturi li jesebixxu indici terapewtiku dejjaq, inkluż imma mhux limitat biss għal digoxin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin u metformin.

Interazzjonijiet tal-medicina mal-ikel

Kisqali jista' jinghata mal-ikel jew minghajr ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Prodotti medicinali li jgħollu l-pH tal-istonku

Ribociclib juri solubilità għolja f'pH ta' 4.5 jew inqas u f'sustanzi bijorilevanti (f'pH 5.0 u 6.5). L-għoti ta' ribociclib flimkien ma' prodotti medicinali li jgħollu l-pH tal-istonku ma kienx evalwat fi studju kliniku; madankollu, ma kinitx osservata bidla fl-assorbiment ta' ribociclib f'analizijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u tal-farmakokinetika mhux kompartmentali.

Interazzjoni bejn medicina u oħra bejn ribociclib u letrozole

Data minn studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider u analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma indikaw l-ebda interazzjoni bejn ribociclib u letrozole wara l-għoti ta' dawn il-prodotti medicinali flimkien.

Interazzjoni bejn medicina u oħra bejn ribociclib u anastrozole

Id-data minn studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider ma indikat l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn medicina u oħra bejn ribociclib u anastrozole wara l-għoti flimkien ta' dawn il-prodotti medicinali.

Interazzjoni bejn medicina u oħra bejn ribociclib u fulvestrant

Id-data minn studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider ma indikat l-ebda effett klinikament rilevanti ta' fulvestrant fuq l-espożizzjoni għal ribociclib wara l-għoti flimkien ta' dawn il-prodotti medicinali.

Interazzjoni bejn medicina u oħra bejn ribociclib u tamoxifen

Id-data minn studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider indikat li l-espożizzjoni għal tamoxifen żdied b'madwar darbtejn wara l-għoti flimkien ta' ribociclib u tamoxifen.

Interazzjoni bejn medicina u oħra bejn ribociclib u kontraċettivi orali

Ma sarux studji dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra bejn ribociclib u l-kontraċettivi orali (ara sezzjoni 4.6).

Interazzjonijiet mistennija

Prodotti medicinali anti-arritmiċi u prodotti medicinali oħra li jistgħu jkawlu l-intervall QT

L-għoti ta' Kisqali flimkien ma' prodotti medicinali b'potenzjal magħruf biex itkawlu l-intervall QT bħal prodotti medicinali anti-arritmiċi (inklużi, iżda mhux limitat għal, amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine u sotalol), u prodotti medicinali oħra li huma magħrufa li jkawlu l-intervall QT (inklużi, iżda mhux limitat għal, chloroquine, halofantrine, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, bepridil, pimozone u ondansetron fil-vini) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4). Kisqali mhuwiex irrakkomandat ukoll li jintuża flimkien ma' tamoxifen (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Wieħed għandu jivverifika l-qagħda tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament b'Kisqali.

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal li jkunu qed jirċievu Kisqali għandhom jużaw kontraċezzjoni effikaċi (pereżempju kontraċezzjoni ta' lqugh doppju) waqt it-terapija u għal tal-inqas 21 jum wara li jitwaqqaf it-trattament b'Kisqali.

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb f'nisa tqal. Abbażi tas-sejbiet fl-annimali, ribociclib jista' jikkawża ħsara fil-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3). Kisqali mhux irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk ribociclib huwiex preżenti fil-ħalib tal-bniedem. M'hemmx tagħrif dwar l-effetti ta' ribociclib fuq it-trabi li jkunu qed jiġu mreda' jew l-effetti ta' ribociclib fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Ribociclib u l-metaboliti tiegħu jgħaddu malajr fil-ħalib ta' firien li qed ireddegħu. Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu Kisqali m'għandhomx ireddegħu għal tal-inqas 21 jum wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effetti ta' ribociclib fuq il-fertilità. Abbażi tal-istudji fuq l-annimali, ribociclib jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel b'potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Kisqali jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqgħodu attenti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni f'każ li jesperjenzaw ghejja, sturdament jew vertigo waqt it-trattament b'Kisqali (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Kanċer tas-sider bikri

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) komuni (irrapportati bi frekwenza ta' $\geq 20\%$) fil-gabra tas-sett tad-data li għalihom il-frekwenza għal Kisqali flimkien ma' inibitur ta' aromatasi (AI) hija oghla mill-frekwenza għal AI waħdu kienu newtopenija, infezzjonijiet, dardir, uġiġh ta' ras, ghejja, lewkopenija u testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali.

L-aktar ADRs komuni fi grad 3/4 (irrapportati bi frekwenza ta' $>2\%$) fil-gabra tas-sett tad-data li għalihom il-frekwenza għal Kisqali flimkien ma' AI hija oghla mill-frekwenza għal AI waħdu kienu newtopenija, testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali u lewkopenija.

Tnaqqis fid-doża minhabba avvenimenti avversi, irrispettivament mill-kawżalità, seħh fi 22.8% tal-pazjenti li rċewu Kisqali flimkien ma' AI fl-istudju kliniku ta' fażi III. Twaqqif permanenti kien irrapportat f'19.7% tal-pazjenti li rċewu Kisqali flimkien ma' AI fl-istudju kliniku ta' fażi III.

Kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) komuni (irrapportati bi frekwenza ta' $\geq 20\%$) fil-gabra tas-sett tad-data li għalihom il-frekwenza għal Kisqali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni hija oghla mill-frekwenza għall-placebo flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni kienu newtopenija, infezzjonijiet, dardir, ghejja, dijarea, lewkopenija, rimettar, uġiġh ta' ras, stitikezza, alopeċja, sogħla, raxx, uġiġh fid-dahar, anemija u testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali.

L-aktar ADRs komuni fi grad 3/4 (irrapportati bi frekwenza ta' $>2\%$) fil-gabra tas-sett tad-data li għalihom il-frekwenza għal Kisqali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni hija oghla mill-frekwenza għall-placebo flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni kienu newtopenija, lewkopenija,

testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, limfopenija, infezzjonijiet, uġigh fid-dahar, anemija, gheja, ipofosfatemija u rimettar.

Tnaqqis fid-doża minhabba avvenimenti avversi, irrispettivament mill-kawżalità, sehh f'39.5% tal-pazjenti li rċevew Kiskali fl-istudji kliniċi ta' fażi III irrispettivament mill-kombinazzjoni. Twaqqif permanenti kien irrappurtat fi 8.7% tal-pazjenti li rċevew Kiskali u kwalunkwe kombinazzjoni fl-istudji kliniċi ta' fażi III.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Kanċer tas-sider bikri

L-evalwazzjoni globali tas-sigurtà ta' Kiskali hija bbażata fuq ġabra tas-sett tad-data minn 2 525 pazjent li rċevew Kiskali flimkien ma' AI u li ġew inklużi fl-istudju kliniku randomizzat u open-label ta' fażi III NATALEE.

It-tul ta' żmien medjan tal-espożizzjoni għal ribociclib matul l-istudju kien ta' 33.0 xhur, b'69.4% tal-pazjenti esposti għal >24 xahar, bi 42.8% tal-pazjenti jtemmu r-reġim ta' 36 xahar ta' ribociclib.

Kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku

L-evalwazzjoni globali tas-sigurtà ta' Kiskali hija bbażata fuq ġabra tas-sett tad-data minn 1 065 pazjent li rċevew Kiskali flimkien ma' terapija endokrinali (N=582 f'kombinazzjoni ma' inibitur ta' aromatasi u N=483 flimkien ma' fulvestrant) u li ġew inklużi fi studji kliniċi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo, ta' fażi III MONALEESA-2, sottogrupp NSAI ta' MONALEESA-7 u MONALEESA-3

It-tul ta' żmien medjan tal-espożizzjoni għat-trattament ta' matul l-istudju fil-ġabra tas-sett tad-data tal-istudji tal-fażi III kien ta' 19.2 xhur, b'61.7% tal-pazjenti esposti ≥12-il xahar.

L-ADRs mill-istudji kliniċi ta' fażi III (Tabella 7) f'pazjenti b'kanċer tas-sider bikri u kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA. F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti l-ewwel. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel. Barra dan, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III): komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 7 Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrappurtati fl-istudji kliniċi ta' fażi III u matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Pazjenti b'kanċer tas-sider bikri bid-doża tal-bidu ta' 400 mg ribociclib	Pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku bid-doża tal-bidu ta' 600 mg ribociclib
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni ħafna	Infezzjonijiet ¹	Infezzjonijiet ¹
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni ħafna	Newtrogenija, lewkopenija	Newtrogenija, lewkopenija, anemija, limfopenija
Komuni	Anemija, tromboċitopenija, limfopenija	Tromboċitopenija, newtrogenija bid-deni
Mhux komuni	Newtrogenija bid-deni	-
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni ħafna	-	Nuqqas ta' aptit
Komuni	Ipokalcimija, ipokalimija, tnaqqis fl-aptit	Ipokalcimija, ipokalimija, ipofosfatimija

Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras	Ugħigh ta' ras, sturdament
Komuni	Sturdament	Vertigo
Disturbi fl-ghajnejn		
Komuni	-	Żieda fid-dmugħ, għajnejn xotti
Disturbi fil-qalb		
Komuni	-	Sinkope
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni ħafna	Sogħla	Qtugħ ta' nifs, sogħla
Komuni	Qtugħ ta' nifs, mard interstizzjali tal-pulmun (ILD) / pulmonite	Mard interstizzjali tal-pulmun (ILD) / pulmonite
Disturbi gastrointestinali		
Komuni ħafna	Dardir, dijarrea, stitikezza, ugħigh addominali ²	Dardir, dijarrea, rimettar, stitikezza, ugħigh addominali ² , stomatite, dispepsja
Komuni	Rimettar, stomatite ³	Disgewżja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni	Tossiċità fil-fwied ⁴	Tossiċità fil-fwied ⁴
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
Komuni ħafna	Alopeċja	Alopeċja, raxx ⁵ , ħakk
Komuni	Raxx ⁵ , ħakk	Ġilda xotta, eritema, vitiligo
Rari	-	Eritema multiformi
Mhux magħruf	-	Nekroliżi epidermali tossika (TEN)
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni ħafna	-	Ugħigh fid-dahar
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Komuni ħafna	Gheja, astenja, deni	Gheja, edima periferali, deni, astenja
Komuni	Edima periferali, ugħigh orofaringali	Ugħigh orofaringali, ħalq xott
Investigazzjonijiet		
Komuni ħafna	Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali ⁶	Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali ⁶
Komuni	Żieda ta' kreatinina fid-demm, titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogram	Żieda ta' kreatinina fid-demm, titwil ta' QT fuq l-elettrokardjogram

¹ Infezzjonijiet: infezzjonijiet fl-apparat urinarju, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, gastroenterite (f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku biss), sepsi (f'<1% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku biss).

² Ugħigh fl-addome: ugħigh fl-addome, ugħigh fl-addome naħa ta' fuq.

³ Stomatite f'każ ta' kanċer tas-sider bikri: stomatite, mukosite.

⁴ Tossiċità fil-fwied: ċitolisi epatika, ħsara epatoċellulari (f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku biss), ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (f'<1% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider bikri u f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku), tossiċità fil-fwied, insuffiċjenza tal-fwied (f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku biss), epatite awtoimmuni (każ wieħed f'pazjenti b'kanċer tas-sider bikri u każ wieħed f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku).

⁵ Raxx: raxx, raxx makulopapulari, raxx bil-ħakk.

⁶ Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali: żieda ta' ALT, żieda ta' AST, żieda ta' bilirubina fid-demm.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Newtropsenja

Fl-istudju ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider bikri, in-newtropsenja kienet l-aktar reazzjoni avversa rrappurtata (62.5%) u tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili ta' grad 3 jew 4 (ibbażat fuq sejbiet tal-laboratorju) kien irrappurtat f'45.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' inibitur tal-aromatasi (AI).

Fost il-pazjenti b'kanċer tas-sider bikri li kellhom newtropsenja ta' grad 2, 3 jew 4, il-hin medjan għall-bidu kien ta' 0.6 xhur, għal dawk il-pazjenti li kellhom avveniment. Iż-żmien medjan biex grad ≥ 3 jgħaddi (sa normalizzazzjoni jew grad < 3) kien ta' 0.3 xhur fil-grupp ta' Kisqali flimkien ma' AI wara interruzzjoni tat-trattament u/jew tnaqqis u/jew twaqqif. Newtropsenja bid-deni kienet irrappurtata f'0.3% tal-pazjenti esposti għal Kisqali flimkien ma' AI. It-twaqqif tat-trattament minhabba newtropsenja kien baxx (1.1%) f'pazjenti mogħtija Kisqali flimkien ma' AI (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudji ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, in-newtropsenja kienet l-aktar reazzjoni avversa rappurtata b'mod frekwenti (75.4%) u tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' grad 3 jew 4 (ibbażat fuq sejbiet tal-laboratorju) kien irrappurtat fi 62.0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni.

Fost il-pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku li kellhom newtropsenja ta' grad 2, 3 jew 4, il-hin medjan għall-bidu kien ta' 17-il gurnata, għal dawk il-pazjenti li kellhom avveniment. Iż-żmien medjan biex grad ≥ 3 jgħaddi (sa normalizzazzjoni jew grad < 3) kien ta' 12-il gurnata fil-gruppi ta' Kisqali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni wara interruzzjoni tat-trattament u/jew tnaqqis u/jew twaqqif. Newtropsenja bid-deni kienet irrappurtata f'madwar 1.7% tal-pazjenti esposti għal Kisqali fl-istudji ta' fażi III.

Twaqqif tat-trattament minhabba newtropsenja kien baxx (0.8%) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrappurtaw kwalunkwe deni minnufih.

Tossicità fil-fwied u fil-marrara

Fl-istudji kliniċi ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider bikri u b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, kienu osservati żidiet fit-transaminasi.

Fl-istudju ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider bikri, avvenimenti ta' tossicità fil-fwied u fil-marrara sehhew fi proporzjon oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' Kisqali flimkien ma' AI meta mqabbel mal-grupp tal-AI biss (26.4% versus 11.2%, rispettivament), b'aktar avvenimenti avversi ta' grad 3/4 irrappurtati fil-pazjenti ttrattati b'Kisqali flimkien ma' AI (8.6% versus 1.7%, rispettivament). Żidiet simultanji fl-ALT jew fl-AST ta' aktar minn tliet darbiet l-oghla limitu tan-normal u bilirubina totali aktar minn darbejn l-oghla limitu tan-normal, bil-livelli tal-fosfatasi alkalina normali, sehhew fi 8 pazjenti ttrattati b'Kisqali flimkien ma' AI (f'6 pazjenti l-livelli tal-ALT jew AST reġghu lura għan-normal fi żmien 65 jum sa 303 ijiem wara li twaqqaf Kisqali).

Kien hemm interruzzjonijiet tad-doża minhabba li ġew irrappurtati avvenimenti ta' tossicità fil-fwied u fil-marrara fi 12.4% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider bikri ttrattati b'Kisqali flimkien ma' AI, primarjament minhabba żieda fl-ALT (10.1%) u/jew żieda fl-AST (6.8%). Kien hemm aġġustament tad-doża minhabba li ġew irrappurtati avvenimenti ta' tossicità fil-fwied u fil-marrara fi 2.6% tal-pazjenti ttrattati b'Kisqali flimkien ma' AI, primarjament minhabba żieda fl-ALT (1.9%) u/jew żieda fl-AST (0.6%). Twaqqif tat-trattament b'Kisqali minhabba testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali jew tossicità fil-fwied sehh fi 8.9% u 0.1% tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudju kliniku ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider bikri, 80.9% (165/204) tal-avvenimenti ta' żieda fl-ALT jew AST ta' grad 3 jew 4 sehhew fl-ewwel 6 xhur tat-trattament. Fost il-pazjenti li kellhom żieda fl-ALT/AST ta' grad 3 jew 4, il-hin medjan sal-bidu kien ta' 2.8 xhur għall-grupp ta' Kisqali flimkien ma' AI. Iż-żmien medjan biex jgħaddu (sa normalizzazzjoni jew grad ≤ 2) kien ta' 0.7 xhur fil-grupp ta' Kisqali flimkien ma' AI.

Fl-istudji kliniċi ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, avvenimenti ta' tossiċi fil-fwied u fil-marrara sehhew fi proporzjon oghla ta' pazjenti fil-gruppi ta' Kisqali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni meta mqabbel mal-gruppi tal-placebo flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni (27.3% versus 19.6%, rispettivament), b'aktar avvenimenti avversi ta' grad 3/4 irrappurtati fil-pazjenti ttrattati b'Kisqali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni (13.2% versus

6.1%, rispettivamente). Żidiet ta' Grad 3 jew 4 fl-ALT (11.2% kontra 1.7%) u fl-AST (7.8% kontra 2.1%) kienu rrapportati fil-gruppi ta' Kiskali u placebo, rispettivamente. Żidiet simultanja fl-ALT jew fl-AST ta' aktar minn tliet darbiet l-ogħla limitu tan-normal u bilirubina totali aktar minn darbtejn l-ogħla limitu tan-normal, flimkien ma' fosfatasi alkalina normali, fin-nuqqas ta' kolestasi sehħew f'6 pazjenti (4 pazjenti fl-Istudju A2301 [MONALEESA-2], li l-livelli tagħhom reġġu għan-normal fi żmien 154 jum u żewġ pazjenti fl-Istudju F2301 [MONALEESA-3], li l-livelli tagħhom reġġu għan-normal f'121 u 532 jum, rispettivamente, wara li twaqqaf Kiskali). Ma kienx hemm każijiet bħal dawn irrappurtati fl-Istudju E2301 (MONALEESA-7).

Kien hemm innterruzzjonijiet u/jew aġġustamenti fid-doża minhabba li ġew irrappurtati avvenimenti ta' tossiċità fil-fwied u fil-marrara fi 12.3% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku ttrattati b'Kiskali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni, primarjament minhabba żieda fl-ALT (7.9%) u/jew fl-AST (7.3%). Twaqqif tat-trattament b'Kiskali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni minhabba testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali jew tossiċità fil-fwied u fil-marrara sehħ fi 2.4% u 0.3% tal-pazjenti rispettivamente (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudji kliniċi ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, 70.9% (90/127) tal-avvenimenti ta' żieda fl-ALT jew AST ta' grad 3 jew 4 sehħew fl-ewwel 6 xhur tat-trattament. Fost il-pazjenti li kellhom żieda fl-ALT/AST ta' grad 3 jew 4, il-ħin medjan sal-bidu kien ta' 92 ġurnata għall-gruppi ta' Kiskali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni. Iż-żmien medjan biex jgħaddu (sa normalizzazzjoni jew grad ≤ 2) kien ta' 21 ġurnata fil-gruppi ta' Kiskali flimkien ma' kwalunkwe kombinazzjoni.

Titwil ta' QT

Fl-istudju ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider bikri, 5.3% tal-pazjenti fil-grupp mogħti Kiskali flimkien ma' AI u 1.4% tal-pazjenti fil-grupp mogħti AI wahdu kienu rrapportati avvenimenti ta' titwil tal-intervall tal-QT. Fil-grupp mogħti Kiskali flimkien ma' AI l-avvenimenti ta' titwil tal-intervall tal-QT kienu pprezentati primarjament b'ECG b'titwil tal-QT (4.3%) li kien l-uniku reazzjoni avversa kkonfermata b'Kiskali. Kienu rrapportati innterruzzjonijiet tad-doża minhabba ECG b'titwil tal-QT u sinkope f'1.1% tal-pazjenti ttrattati b'Kiskali. Kienu rrapportati aġġustamenti tad-doża minhabba ECG b'titwil tal-QT f'0.1% tal-pazjenti ttrattati b'Kiskali.

Analizi ċentrali tad-data minn ECG uriet li 10 pazjenti (0.4%) u 4 pazjenti (0.2%) b'mill-inqas intervall wiehed tal-QTcF ta' >480 msek wara l-linja bażi għall-grupp mogħti Kiskali flimkien ma' AI u għall-grupp mogħti AI wahdu, risepttivement. Fost il-pazjenti li kellhom titwil tal-intervall tal-QTcF ta' >480 msek fil-grupp mogħti Kiskali flimkien ma' AI, iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 15-il jum u dawn it-tibdiliet kienu reversibbli b'interruzzjoni tad-doża u/jew b'aġġustament tad-doża. Tibdila fl-intervall tal-QTcF ta' >60 msek mil-linja bażi kienet osservata f'19-il pazjent (0.8%) fil-grupp mogħti Kiskali flimkien ma' AI u kien osservat intervall tal-QTcF ta' >500 msek wara l-linja bażi fi 3 pazjenti (0.1%) fil-grupp mogħti Kiskali flimkien ma' AI.

Fl-istudju E2301 (MONALEESA-7) fost pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, iż-żieda fil-medja osservata ta' QTcF mil-linja bażi kienet bejn wiehed u ieħor 10 msek aktar fis-sottogrupp ta' tamoxifen flimkien ma' placebo meta mqabbel mas-sottogrupp NSAI flimkien ma' placebo, li jissuġġerixxi li tamoxifen wahdu kellu effett ta' titwil QTcF li jista' jikkontribwixxi għall-valuri QTcF osservati fil-grupp ta' Kiskali flimkien ma' tamoxifen. Fil-grupp tal-placebo, żieda ta' >60 msek mil-linja bażi tal-intervall QTcF sehħet f'6/90 (6.7%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tamoxifen u f'ebda pazjent li kien qed jirċievi NSAI (ara sezzjoni 5.2). Żieda fl-intervall QTcF ta' >60 msek mil-linja bażi kienet osservata f'14/87 (16.1%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Kiskali flimkien ma' tamoxifen u fi 18/245 (7.3%) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Kiskali flimkien ma' NSAI. Kiskali mhux irrakkomandat li jintuża flimkien ma' tamoxifen (ara sezzjoni 5.1).

Fl-istudji kliniċi ta' fażi III 9.3% tal-pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku fil-gruppi ta' Kiskali flimkien mal-inibitur ta' aromatasi jew fulvestrant u 3.5% fil-gruppi tal-placebo flimkien mal-inibitur ta' aromatasi jew fulvestrant kellhom mill-inqas avveniment wiehed ta' titwil tal-intervall QT (inkluż ECG QT imtawwal u sinkope). Analizi ta' data tal-ECG uriet li 15-il pazjent wiehed (1.4%) kellhom valur ta' QTcF wara l-linja bażi ta' >500 msek, u 61 pazjent (5.8%) kellhom żieda ta'

>60 msek mil-linja bażi fl-intervalli QTcF. Ma kien hemm l-ebda każ irrappurtat ta' torsade de pointes. Interruzzjonijiet/aġġustamenti fid-doża kienu rrappurtati fi 2.9% tal-pazjenti ttrattati b'Kisqali flimkien mal-inibitur ta' aromatasi jew fulvestrant minhabba QT imtawwal fuq l-elettrokardjogram u sinkope.

L-analiżi tad-data tal-ECG uriet 55 pazjent (5.2%) u 12-il pazjent (1.5%) b'mill-inqas QTcF wiehed wara l-linja bażi ta' >480 msek għall-gruppi ta' Kisqali flimkien mal-inibitur ta' aromatasi jew fulvestrant u l-gruppi tal-plaċebo flimkien mal-inibitur ta' aromatasi jew fulvestrant rispettivament. Fost il-pazjenti li kellhom titwil ta' QTcF ta' >480 msek, il-ħin medjan għall-bidu kien ta' 15-il ġurnata irrappurtat mill-kombinazzjoni u dawn il-bidliet kienu reversibbli b'interruzzjoni tad-doża u/jew tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Fl-istudju kliniku ta' fażi III fost pazjenti b'kanċer tas-sider bikri, 983 pazjent b'indeboliment hafif tal-kliewi u 71 pazjent b'indeboliment moderat tal-kliewi ngħataw trattament b'ribociclib. L-ebda pazjent b'indeboliment sever tal-kliewi ma ssieheb (ara sezzjoni 5.1).

Fit-tliet studji pivotali, 341 pazjent b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku b'indeboliment hafif tal-kliewi u 97 pazjent b'indeboliment moderat tal-kliewi ngħataw trattament b'ribociclib. L-ebda pazjent b'indeboliment sever tal-kliewi ma ssieheb (ara sezzjoni 5.1). Kien hemm korrelazzjoni bejn il-grad ta' indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi u l-valuri tal-kreatinina fid-demmi matul it-trattament. Dehru żidiet żgħira fir-rati tat-titwil tal-QT u fit-tromboċitopenija f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat. Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal rakkomandazzjonijiet dwar monitoraġġ u aġġustament tad-doża f'dawn il-każijiet ta' tossiċità.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm biss esperjenza limitata b'każijiet irrappurtati ta' doża eċċessiva b'Kisqali. Fil-każ ta' doża eċċessiva, jistgħu jsejnhu sintomi bħal dardir u rimettar. Barra dan, tista' ssejnh tossiċità ematoloġika (eż. newtropenija, tromboċitopenija) u possibbilment titwil ta' QTc. Għandha tinbeda kura ġenerali ta' appoġġ f'kull każ ta' doża eċċessiva kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina tal-kinase, Kodiċi ATC: L01EF02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ribociclib huwa inibitur selettiv ta' kinase dipendenti minn cyclin (CDK - *cyclin-dependent kinase*) 4 u 6, u jwassal għall-valuri ta' inibizzjoni ta' 50% (IC₅₀ - 50% *inhibition*) ta' 0.01 (4.3 ng/ml) u 0.039 µM (16.9 ng/ml) f'analiżi bijokimiċi, rispettivament. Dawn il-kinases huma attivati kif jintrabtu ma' D-cyclins u għandhom rwol kruċjali fir-rotot ta' sinjalazzjoni li jwasslu għall-progressjoni taċ-ċiklu taċ-ċellula u l-proliferazzjoni ċellulari. Il-kumpless cyclin D-CDK4/6 jirregola l-progressjoni taċ-ċiklu taċ-ċellula permezz ta' fosforilazzjoni tal-proteina tar-retinoblastoma (pRB - *retinoblastoma protein*).

In vitro, ribociclib naqqas il-fosforilazzjoni ta' pRb, li rriżulta f'waqfien tal-fażi G1 tač-čiklu tač-čellula, fi tnaqqis tal-proliferazzjoni u f'fenotip senexenti f'mudelli derivattivi tal-kančer tas-sider. *In vivo*, it-trattament b'ribociclib bħala sustanza waħedha wassal għal rigressjonijiet tat-tumur li jikkorrelataw ma' inibizzjoni ta' fosforilazzjoni ta' pRb.

Studji *in vivo* bl-użu ta' mudell ta' *xenograft* ta' kančer tas-sider pożittiv għar-ričettur tal-estrogeni derivat mill-pazjent kombinazzjonijiet ta' ribociclib u sustanzi kontra l-estrogeni (jigifieri letrozole) wasslu għal inibizzjoni superjuri tat-tkabbir tat-tumur b'rigressjoni sostnuta tat-tumur u ttardjar ta' tkabbir mill-ġdid tat-tumur wara twaqqif tad-dożagġ meta mqabbel ma' kull sustanza waħedha. Meta mogħti lil pazjenti ribociclib jista' jkun ukoll immunomodulatorju, inaqqas ič-čelluli T regulatorji u l-livelli relattivi tač-čelluli T CD3+. Barra minn hekk, l-attività *in vivo* kontra t-tumuri ta' ribociclib flimkien ma' fulvestrant kienet evalwata fi ġrieden b'defičjenza fis-sistema immunitarja li kellhom xenografi tal-kančer tas-sider tal-bniedem ZR751 ER+ u l-kombinazzjoni ma' fulvestrant irriżultat f'inibizzjoni kompluta tat-tkabbir tat-tumur.

Meta ttestjat f'sensiela ta' razez ta' čelluli ta' kančer tas-sider bi stat ta' ER magħruf, ribociclib wera li huwa aktar effikači f'razez ta' čelluli ta' kančer tas-sider ER+ milli f'dawk ER-. Fil-mudelli ta' qabel l-użu kliniku ttestjati s'issa, pRb intatta kienet meħtieġa għall-attività ta' ribociclib.

Elettrofizjologija tal-qalb

Riżultati ta' ECGs ripetuti għal tliet darbiet wara xulxin ingabru wara doża waħda u fi stat wieqaf biex jiġi evalwat l-effett ta' ribociclib fuq l-intervall QTc f'pazjenti b'kančer avanzat. Analizi tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika inkludiet total ta 997 pazjent ttrattati b'ribociclib b'doži li jvarjaw minn 50 sa 1 200 mg. L-analizi ssuġġeriet li ribociclib jikkawża židiet dipendenti mill-koncentrazzjoni fl-intervall QTc.

F'pazjenti b'kančer tas-sider avanzat jew metastatiku l-bidla medja mil-linja baži fi QTcF stmata għal 600 mg Kisqali flimkien ma' NSAI jew fulvestrant kienet ta' 22.0 msek (90% CI: 20.56, 23.44) u 23.7 msek (90% CI: 22.31, 25.08), rispettivament, fil-medja ġeometrika C_{max} fi stat stabbli meta mqabbel ma' 34.7 msek (90% CI: 31.64, 37.78) flimkien ma' tamoxifen (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'kančer tas-sider bikri težiżi žieda fl-intervall tal-QTc simili dipendenti fuq il-koncentrazzjoni. Huwa mistenni li l-bidla medja stmata fil-QTcF mil-linja baži tkun aktar baxxa f'pazjenti b'kančer tas-sider bikri ttrattati b'400 mg Kisqali mqabbel ma' pazjenti b'kančer tas-sider avanzat jew metastatiku ttrattati b'600 mg Kisqali.

Effikačja klinika u sigurtà

Kančer tas-sider bikri

Studju CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali kien evalwat fi studju kliniku, randomizzat, open-label, multičentriku f'faži III fit-trattament ta' nisa qabel u wara l-menopawża, u fi rġiel, b'kančer tas-sider bikri bi stadju II jew III anatomiku irrISPettivament mill-qagħda limfonodali, pożittivi għal HR, negattivi għal HER2 b'riskju għoli li jergħu jirkadu meta jingħata flimkien ma' inibitur tal-aromatasi (AI, letrozole jew anastrozole) versus AI waħdu li kien:

- Stadju anatomiku fi grupp IIB-III, jew
- Stadju anatomiku fi grupp IIA li kien jew:
 - Limfonodi pożittivi jew
 - Limfonodi negattivi, bi:
 - Grad 3 istoloġiku, jew
 - Grad 2 istoloġiku, bi kwalunkwe waħda mill-kriterji li ġejjin:
 - $Ki67 \geq 20\%$
 - Riskju għoli skont l-ittestjar tal-marka ġenetika

Nisa qabel il-menopawża, u rġiel, ingħataw ukoll goserelin. Billi ġew applikati l-kriterji TNM, NATALEE inkluda pazjenti bi kwalunkwe involviment tal-għeqiedi limfatiči, jew jekk ma kien hemm

la tumor id-daqs ta' >5 cm, jew tumor id-daqs ta' 2-5 cm jew bi grad 2 (u b'riskju ġenomiku għoli jew Ki67 ≥20%) jew bi grad 3 bl-ebda involviment limfonodali.

Total ta' 5 101 pazjent, fosthom 20 pazjent irġiel, kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Kisqali 400 mg u AI (n=2 549) jew AI waħdu (n=2 552). Ir-randomizzazzjoni għat-trattament kienet stratifikata skont l-istadju anatomiku (grupp II [n=2 154 (42.2%)] versus grupp III [n=2 947 (57.8%)]), qabel it-trattament (kimoterapija neoadjuvanti/adjuvanti Iva [n=4 432 (86.9%)] versus Le [n=669 (13.1%)]), qagħda tal-menopawża (nisa qabel il-menopawża u rġiel [n=2 253 (44.2%)] versus nisa wara l-menopawża [n=2 848 (55.8%)] u r-reġjun (Amerka ta' Fuq/Ewropa tal-Punent/Oċeanja [n=3 128 (61.3%)] versus il-bqija tad-dinja [n=1 973 (38.7%)]). Kisqali nġhata mill-halq b'doża ta' 400 mg darba kuljum għal 21 ġurnata konsekuttivi segwiti minn 7 ijiem mingħajr it-trattament flimkien ma' letrozole 2.5 mg jew anastrozole 1 mg darba kuljum mill-halq għal 28 ġurnata. Goserelin inġhata f'doża ta' 3.6 mg permezz ta' impjant ta' injezzjoni minn taħt il-ġilda f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. It-terapija b'Kisqali tkomplet sa ma għaddew 3 snin mit-trattament mid-data ta' randomizzazzjoni (madwar 39 ċiklu).

Pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kellhom età medjana ta' 52 sena (firxa 24 sa 90). 15.2% tal-pazjenti kellhom 65 sena u aktar, inkluż 123 pazjent (2.4%) li kellhom 75 sena u aktar. Il-pazjenti inklużi kienu Kawkażjatiċi (73.4%), Ażjatiċi (13.2%), u Suwed jew Afro-Amerikani (1.7%). Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1. Total ta' 88.2% tal-pazjenti kienu rċewew kimoterapija f'kuntest neoadjuvanti jew adjuvanti u 71.6% kienu nġhataw terapija endokrinali f'kuntest neoadjuvanti jew adjuvanti fi żmien 12-il xahar qabel ma ssiehbu fl-istudju.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien sopravivenza hielsa minn mard invażiv (iDFS) iddefinita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sa ma kien hemm għall-ewwel darba: rikorrenza invażiva lokali fis-sider, rikorrenza invażiva reġjonali, rikorrenza distanti, mewt (kull kawża), kanċer tas-sider invażiv kontralaterali, jew it-tieni kanċer mhux tas-sider invażiv primarju (eskluzi karċinomi tal-ġilda taċ-ċellula bażali u skwamoża).

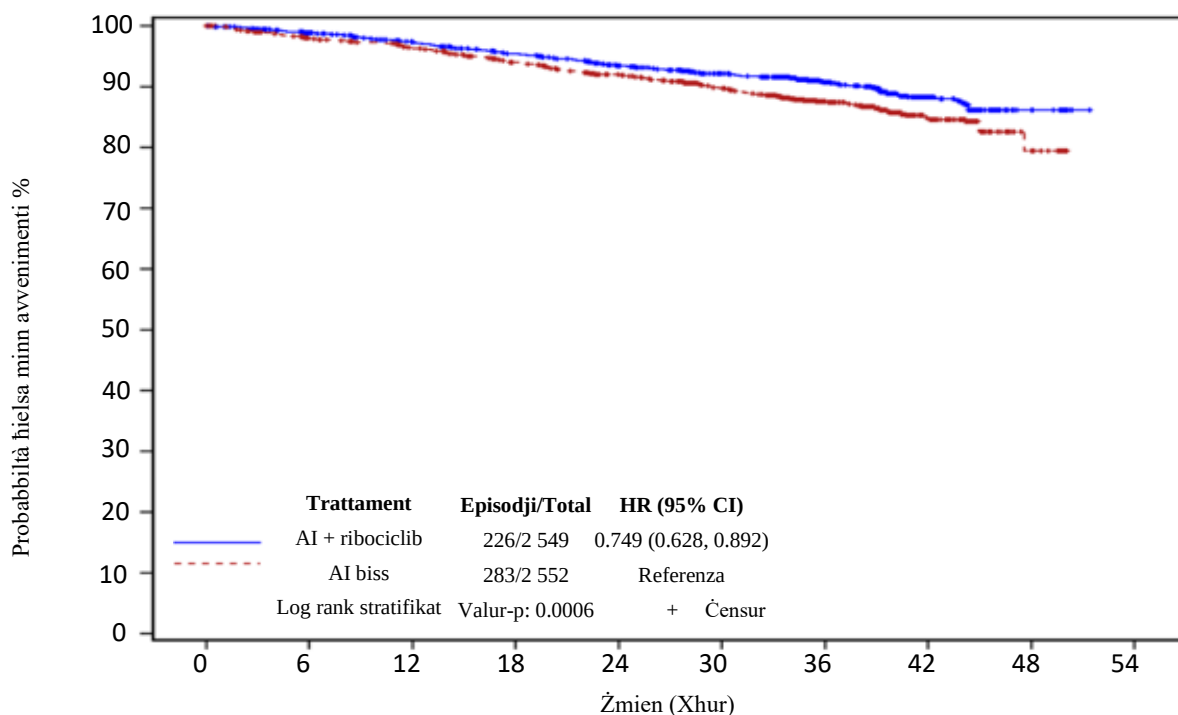
Il-punt finali primarju tal-istudju ntlahaq fl-analiżi primarja (data ta' meta waqfet tingabar id-data 11 ta' Jannar 2023). Titjib sinjifikanti statistikament fl-iDFS (HR: 0.748, 95% CI: 0.618, 0.906; valur p mit-test log-rank stratifikat ta' naħa waħda 0.0014) deher aktar f'pazjenti mogħtija Kisqali flimkien ma' AI milli f'dawk mogħtija AI biss. Ġew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi ta' stadju anatomiku, status tal-menopawża, reġjun, status nodali, età, razza, u kimoterapija awżiljarja/neoadjuvanti jew terapiji ormonali preċedenti.

Sommarju tad-data minn analiżi ulterjuri (data ta' meta waqfet tingabar id-data 21 ta' Lulju 2023) tinsab f'Tabella 8, bil-kurva Kaplan-Meier għal iDFS tinsab ipprovduta f'Figura 1. Id-dewmien tat-trattament medjan fil-mument tal-analiżi iDFS finali kien ta' madwar 30 xahar biż-żmien ta' segwitu medjan għal iDFS ta' 33.3 xhur fiż-żewġ gruppi ta' studju. Is-sopravivenza globali (OS) tibqa' immatura. Total ta' 172 pazjent (3.5%) mietu (83/2 525 fil-gurpp mogħti ribociclib versus 89/2 442 fil-grupp mogħti AI waħdu, HR 0.892, 95% CI: 0.661, 1.203).

Tabella 8 NATALEE – Riżultati tal-effikaċja (iDFS) ibbażati fuq valutazzjoni tal-investigatur (FAS) (data meta waqfet tingħabar id-data 21 ta' Lulju 2023)

	Kisqali flimkien ma' AI* N=2 549	AI N=2 552
Sopravivenza hielsa minn mard invażiv (iDFS^a)		
Numru ta' pazjenti b'avveniment (n, %)	226 (8.9%)	283 (11.1%)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.749 (0.628, 0.892)	
Valur p ^b	0.0006	
iDFS ta' 36 xhur (%; 95% CI)	90.7 (89.3, 91.8)	87.6 (86.1, 88.9)
CI=intervall ta' kunfidenza; N=numru ta' pazjenti.		
^a iDFS iddefinit bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sa ma kien hemm għall-ewwel darba: rikorrenza invażiva lokali fis-sider, rikorrenza invażiva reġjonali, rikorrenza distanti, mewt (kull kawża), kanċer tas-sider invażiv kontralaterali, jew it-tieni kanċer mhux tas-sider invażiv primarju (esklużi karċinomi tal-gilda taċ-ċellula bażali u skwamoża)		
^b valur p nominali jinkiseb minn test log-rank stratifikat ta' naħa waħda.		
* Letrozole jew anastrozole		

Figura 1 NATALEE – Kurva Kaplan-Meier ta' iDFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur (data meta waqfet tingħabar id-data 21 ta' Lulju 2023)



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

AI = inibitur tal-aromatasi (letrozole jew anastrozole)

Valur p mit-test log-rank stratifikat ta' naħa waħda.

Kien hemm 204 (8.0%) avvenimenti ta' sopravivenza hielsa minn mard distanti (DDFS) fil-grupp mogħti Kisqali flimkien ma' AI mqabbel ma' 256 (10%) avveniment fil-grupp mogħti AI biss (HR: 0.749, 95% CI: 0.623, 0.900).

Kanċer tas-sider avvanzat

Studju CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali kien evalwat fi studju kliniku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, b'aktar minn ċentru wiehed fit-trattament ta' nisa wara l-menopawża b'kanċer tas-sider avvanzat, pożittiv għar-riċettur tal-ormon, negattiv għal HER2, li ma rċewew l-ebda terapija minn qabel għall-marda avvanzata flimkien ma' letrozole kontra letrozole waħdu.

Total ta' 668 pazjent kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Kisqali 600 mg u letrozole (n=334) jew placebo u letrozole (n=334), stratifikati skont il-preżenza ta' metastasi fil-fwied u/jew fil-pulmun (Iva [n=292 (44%)] versus Le [n=376 (56%)]). Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati u komparabbli bejn il-gruppi tal-istudju. Kisqali ingħata mill-ħalq b'doża ta' 600 mg kuljum għal 21 ġurnata konsekuttiva segwit minn 7 ijiem mingħajr it-trattament flimkien ma' letrozole 2.5 mg darba kuljum għal 28 ġurnata. Il-pazjenti ma thallewx jibdlu minn placebo għal Kisqali matul l-istudju jew wara l-progressjoni tal-marda.

Pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kellhom età medjana ta' 62 sena (firxa 23 sa 91). 44.2% tal-pazjenti kellhom 65 sena u aktar, inkluż 69 pazjent li kellhom aktar minn 75 sena. Il-pazjenti inklużi kienu Kawkażjaċi (82.2%), Ażjaċi (7.6%), u Suwed (2.5%). Il-pazjenti kollha kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1. Fil-grupp ta' Kisqali 46.6% tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija f'ambjent neoawżiljarju jew awżiljarju u 51.3% kienu rċevew terapija kontra l-ormoni f'ambjent neoawżiljarju jew awżiljarju qabel id-dħul fl-istudju. 34.1% tal-pazjenti kienu *de novo*. 22.0% tal-pazjenti kellhom marda fl-għadam biss u 58.8% tal-pazjenti kellhom marda fil-vixxi. Pazjenti li kienu ngħataw terapija (neo)aġuvanti b'anastrozole jew letrozole għandhom ikunu ilhom li temmew din it-terapija għal mill-inqas 12-il xahar qabel ir-randomizzazzjoni għall-istudju.

Analizi primarja

Il-punt finali primarju tal-istudju intlaħaq fl-analizi interim ippjanata mwettqa wara li kienu osservati 80% tal-avvenimenti ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) immirati bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST v1.1), ibbażat fuq valutazzjoni mill-investigatur fil-popolazzjoni shiħa (il-pazjenti randomizzati kollha), u kkonfermat minn valutazzjoni radjoloġiku ċentrali indipendenti *blinded*.

Ir-riżultati tal-effikaċja wrew titjib statistikament sinifikanti fil-PFS f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' letrozole meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' letrozole fis-sett ta' analizi shiħa (proporzjon ta' periklu ta' 0.556, CI ta' 95%: 0.429, 0.720, valur p ta' test log-rank stratifikat ta' naħa waħda 0.00000329) b'effett tat-trattament klinikament sinifikanti.

Id-data dwar l-istat tas-saħħa globali/ QoL ma wriet l-ebda differenza rilevanti bejn il-grupp ta' Kisqali flimkien ma' letrozole u l-grupp tal-placebo flimkien ma' letrozole.

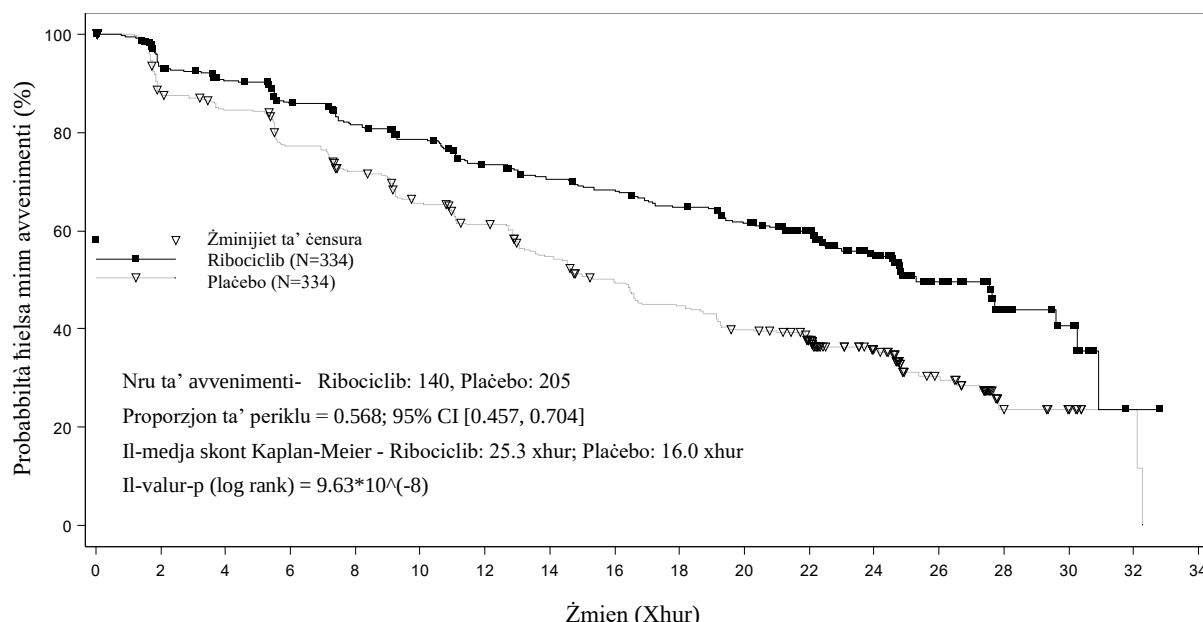
Aġġornament aktar matur ta' data tal-effikaċja (data meta waqfet tingabar id-data 02 ta' Jannar, 2017) huwa pprovdut fit-Tabelli 9 u 10.

PFS medjana kienet 25.3 xhur (CI ta' 95%: 23.0, 30.3) għal pazjenti ttrattati b'ribociclib flimkien ma' letrozole u 16.0-il xahar (CI ta' 95%: 13.4, 18.2) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' letrozole. 54.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ribociclib flimkien ma' letrozole kienu stmati li ma kellhomx progressjoni wara 24 xahar meta mqabbla ma' 35.9% fil-grupp tal-placebo flimkien ma' letrozole.

Tabella 9 MONALEESA-2- Risultati tal-effikaċja (PFS) ibbażati fuq valutazzjoni radjologika tal-investigatur (data meta waqfet tingabar id-data 02 ta' Jannar 2017)

	Analizi aġġornata	
	Kisqali flimkien ma’ letrozole N=334	Placebo flimkien ma’ letrozole N=334
Sopravivenza minghajr progressjoni		
PFS medjana [xhur] (CI ta’ 95%)	25.3 (23.0, 30.3)	16.0 (13.4, 18.2)
Proporzjon ta’ periklu (CI ta’ 95%)	0.568 (0.457, 0.704)	
Valur p ^a	9.63×10 ⁻⁸	
CI=intervall ta’ kunfidenza; N=numru ta’ pazjenti		
^a valur p jinkiseb mit-test log-rank stratifikat ta’ naħa waħda.		

Figura 2 MONALEESA-2 - Kurva Kaplan-Meier ta' PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur (data meta waqfet tingabar id-data 02 ta' Jannar 2017)



Numru ta' pazjenti li għadhom f'riskju																		
Žmien	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
Plaċebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Twettqet sensiela ta' analiżi tal-PFS ta' sottogrupp speċifikata minn qabel ibbażata fuq fatturi pronostiċi u karatteristiċi fil-linja bazi biex tiġi nvestigata l-konsistenza interna tal-effett tat-trattament. Kien osservat tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt favur il-grupp ta' Kisqali flimkien ma' letrozole fis-sottogruppi individwali tal-pazjenti kollha ta' età, razza, terapiji awżiljarji jew neo-awżiljarja permezz ta' kimoterapija jew ormonali minn qabel, involviment tal-fwied u/jew tal-pulmun u marda metastatika fl-għadam biss. Dan kien evidenti għall-pazjenti b' metastazi fil-fwied u/jew fil-pulmun (HR ta' 0.561 [CI ta' 95%: 0.424, 0.743], sopravivenza mingħajr progressjoni medjana [mPFS - median progression-free survival] ta' 24.8 xhur għal Kisqali flimkien ma' letrozole kontra 13.4 xhur għal letrozole waħdu), jew mingħajr metastazi fil-fwied u/jew fil-pulmun (HR ta' 0.597 [CI ta' 95%: 0.426, 0.837], mPFS ta' 27.6 xhur kontra 18.2 xhur).

Riżultati aġġornati għar-rispons globali u r-rati ta' benefiċċju kliniku huma murija fit-Tabella 10.

Tabella 10 MONALEESA-2 riżultati tal-effikaċja (ORR, CBR) ibbażati fuq valutazzjoni tal-investigatur (data meta waqfet tingabar id-data 02 ta' Jannar 2017)

Analizi	Kisqali flimkien ma' letrozole (%, CI ta' 95%)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (%, CI ta' 95%)	valur p ^c
Sett ta' analizi shiha	N=334	N=334	
Rata ta' rispons globali ^a	42.5 (37.2, 47.8)	28.7 (23.9, 33.6)	9.18 × 10 ⁻⁵
Rata ta' benefiċċju kliniku ^b	79.9 (75.6, 84.2)	73.1 (68.3, 77.8)	0.018
Pazjenti b'marda li tista' titkejjel	n=257	n=245	
Rata ta' rispons globali ^a	54.5 (48.4, 60.6)	38.8 (32.7, 44.9)	2.54 × 10 ⁻⁴
Rata ta' benefiċċju kliniku ^b	80.2 (75.3, 85.0)	71.8 (66.2, 77.5)	0.018
^a ORR: Rata ta' rispons globali = proporzjon ta' pazjenti b'rispons shiħ + rispons parzjali ^b CBR: Rata ta' benefiċċju kliniku = proporzjon ta' pazjenti b'rispons shiħ + rispons parzjali (+ marda stabbli jew rispons mhux shiħ/Marda mhux progressiva għal ≥24 ġimgħa) ^c valuri p jinkisbu mit-test chi-square ta' Cochran-Mantel-Haenszel ta' naħa waħda			

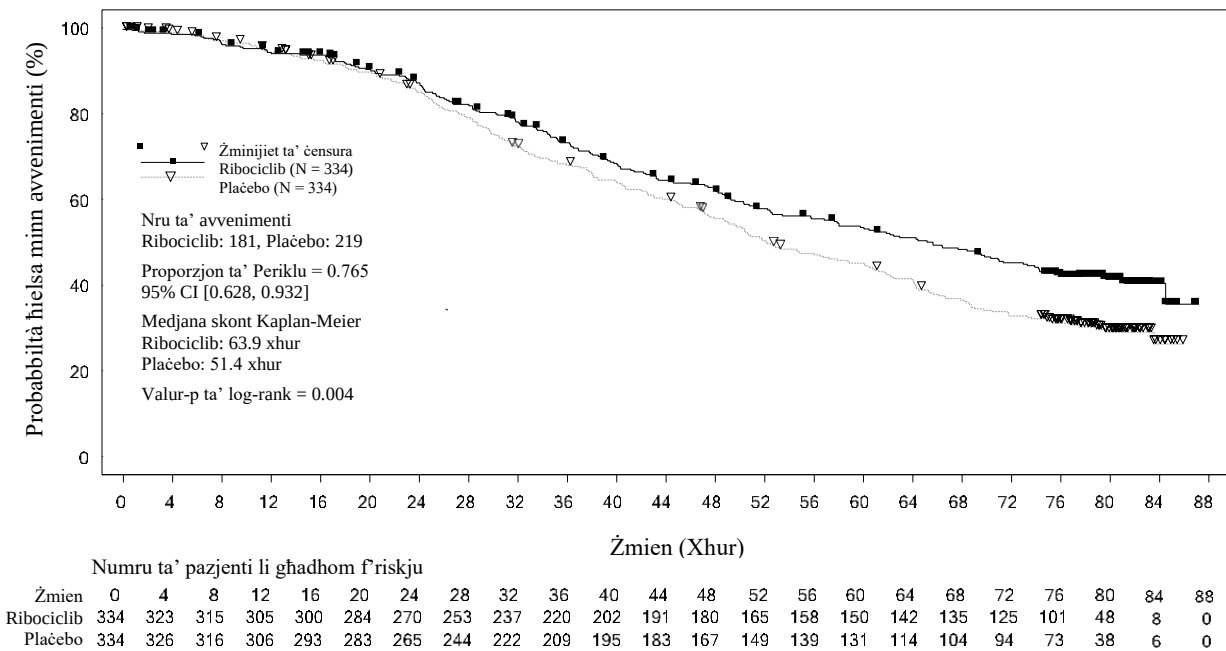
Analizi finali tal-OS

Ir-riżultati mill-analizi finali tal-OS dwar il-popolazzjoni shiha li ħadet sehem fl-istudju jinsabu f' Tabella 11 u f' Figura 3.

Tabella 11 MONALEESA-2– Riżultati tal-effikaċja (OS) (data meta waqfet tingabar id-data 02 ta' Ġunju 2021)

Sopravivenza shiha, studju tal-popolazzjoni shiha	Kisqali flimkien ma' letrozole N=334	Plaċebo flimkien ma' letrozole N=334
Numru ta' avvenimenti – n [%]	181 (54.2)	219 (65.6)
OS Medjana [xhur] (95% CI)	63.9 (52.4, 71.0)	51.4 (47.2, 59.7)
Proporzjon ta' periklu ^a (95% CI)	0.765 (0.628, 0.932)	
Valur-p ^b	0.004	
Rata ta' avvenimenti hielsa minn OS, (%) (95% CI)		
24 xahar	86.6 (82.3, 89.9)	85.0 (80.5, 88.4)
60 xahar	52.3 (46.5, 57.7)	43.9 (38.3, 49.4)
72 xahar	44.2 (38.5, 49.8)	32.0 (26.8, 37.3)
CI= intervall ta' kunfidenza ^a Il-proporzjon ta' periklu jinkiseb mill-mudell Cox PH stratifikat ^b Il-valur-p jinkiseb mit-test ta' log-rank stratifikat ta' naħa waħda (p<0.0219 sal-istqarrija ta' effikaċja superjuri). L-istratifikazzjoni mwettqa skont il-qagħda tal-metastasi tal-pulmun u/jew tal-fwied abbażi tal-IRT		

Figura 3 MONALEESA-2 – Kurva ta' Kaplan-Meier ta' OS fil-popolazzjoni shiha (data meta waqfet tingabar id-data 10 ta' Ġunju 2021)



It-test ta' log-rank u l-mudell Cox PH huma stratifikati skont il-metastasi tal-fwied u/jew tal-pulmun abbażi tal-IRT.

Il-valur-p ta' naħa waħda jinkiseb mit-test ta' log rank stratifikat.

Studju CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali kien evalwat fi studju kliniku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo, b'aktar minn ċentru wieħed ta' fażi III fit-trattament ta' nisa qabel u waqt il-menopawża b'kanċer tas-sider avanzat, pożittiv għar-riċettur tal-ormoni, negattiv għall-HER2 flimkien ma' NSAI jew tamoxifen flimkien ma' goserelin meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' NSAI jew tamoxifen flimkien ma' goserelin. Il-pazjenti fil-MONALEESA-7 ma kinux irċewew trattament endokrinali minn qabel fil-kanċer tas-sider avanzat.

Total ta' 672 pazjent kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Kisqali 600 mg flimkien ma' NSAI/tamoxifen flimkien ma' goserelin (n=335) jew placebo flimkien ma' NSAI/tamoxifen flimkien ma' goserelin (n=337), stratifikati skont il-preżenza ta' metastasi fil-fwied u/jew fil-pulmun (Iva [n=344 (51.2%)] versus Le [n=328 (48.8%)]). kimoterapija minn qabel għal mard avanzat (Iva [n=120 (17.9%)] versus Le [n=552 (82.1%)]), u msieheb tal-kombinazzjoni endokrinali (NSAI u goserelin [n=493 (73.4%)] versus tamoxifen u goserelin [n=179 (26.6%)]). Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanjati u komparabbli bejn il-gruppi tal-istudju. Kisqali ngħata mill-ħalq b'doża ta' 600 mg kuljum għal 21 jum konsekuttiv segwit minn 7 ijiem mingħajr trattament flimkien ma' NSAI (letrozole 2.5 mg jew anastrozole 1 mg) jew tamoxifen (20 mg) mogħti mill-ħalq darba kuljum għal 28 jum, u goserelin (3.6 mg) mogħti taħt il-ġilda kull 28 jum, sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti ma thallewx jibdlu minn placebo għal Kisqali matul l-istudju jew wara l-progressjoni tal-marda. Ma kienx permess ukoll il-bdil tal-imsieħba tal-kombinazzjoni endokrinali.

Il-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kellhom età medjana ta' 44 sena (firxa minn 25 sa 58 sena) u 27.7% tal-pazjenti kellhom anqas minn 40 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti inkluzi kienu Kawkażjatiċi (57.7%), Ażjatiċi (29.5%) jew Suwed (2.8%) u kważi l-pazjenti kollha (99.0%) kellhom status ta' prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ta' 0 jew 1. Qabel ir-reġistrazzjoni għall-istudju, minn dawn is-672 pazjent, 14% tal-pazjenti kienu rċewew kimoterapija minn qabel għal mard metastatiku, 32.6% tal-pazjenti kienu rċewew kimoterapija fl-ambjent awżiljarju u 18.0% fl-ambjent neoawżiljarju; 39.6% kienu rċewew terapija endokrinali fl-ambjent awżiljarju u 0.7% fl-ambjent neoawżiljarju. Fl-istudju

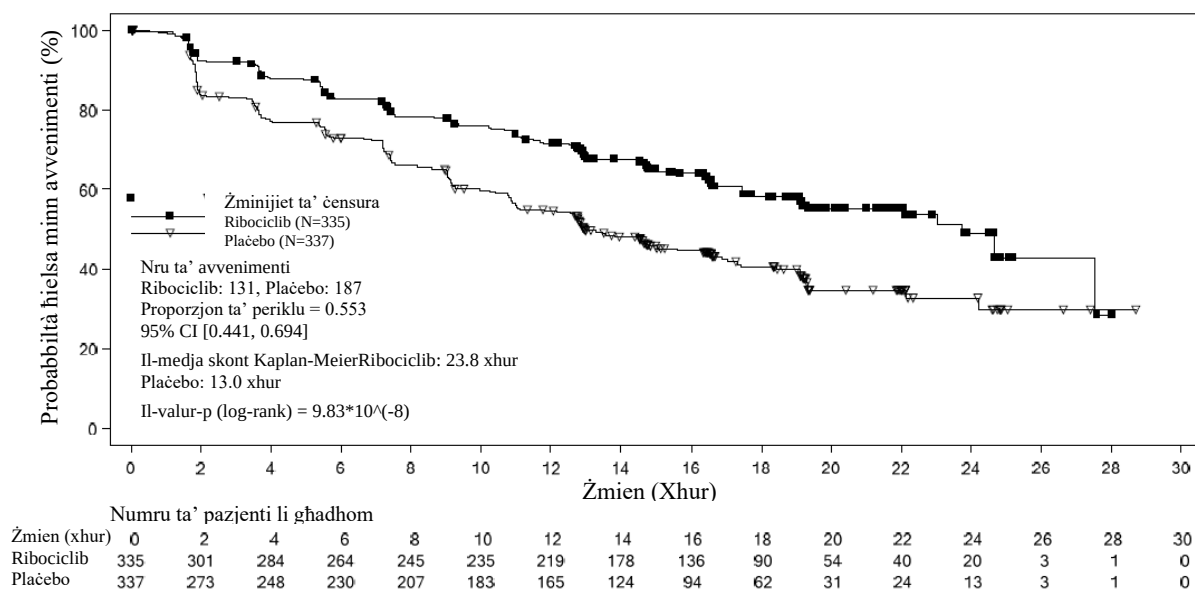
E2301 40.2% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku *de novo*, 23.7% kellhom marda tal-ghadam biss, u 56.7% kellhom mard vixxerali.

L-istudju lahaq il-punt finali primarju fl-analizi primarja mwettqa wara 318-il avveniment ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS) ibbażati fuq il-valutazzjoni tal-investigatur permezz tal-kriterji ta' RECIST v1.1 fis-sett tal-analizi shiha (il-pazjenti randomizzati kollha). Ir-riżultati tal-effikaċja primarja kienu appoġġjati minn riżultati ta' PFS ibbażati fuq valutazzjoni radjoloġika ċentrali indipendenti u blinded. Iż-żmien ta' segwitu medjan fiż-żmien tal-analizi primarja tal-PFS kien ta' 19.2 xhur.

Fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju, ir-riżultati tal-effikaċja wrew titjib statistikament sinifikanti fil-PFS f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' NSAI/tamoxifen flimkien ma' goserelin meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' NSAI/tamoxifen flimkien ma' goserelin (proporzjon ta' periklu ta' 0.553, 95% CI: 0.441, 0.694, valur-p tat-test ta' log-rank stratifikat ta' naha waħda 9.83×10^{-8}) b'effett ta' trattament klinikament sinifikanti. Il-PFS medjana kienet ta' 23.8 xhur (95% CI: 19.2, NE) għal pazjenti ttrattati b'Kisqali flimkien ma' NSAI/tamoxifen flimkien ma' goserelin u 13.0 xhur (95% CI: 11.0, 16.4) għal pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' NSAI/tamoxifen flimkien ma' goserelin.

Id-distribuzzjoni tal-PFS hija miġbura fil-qosor fil-kurva Kaplan-Meier għall-PFS fil-Figura 4.

Figura 4 MONALEESA-7 – Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fil-popolazzjoni ġenerali bbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur



Ir-riżultati għal PFS ibbażata fuq il-valutazzjoni radjoloġika ċentrali indipendenti u blinded ta' sottosett magħżul b'mod randomizzat ta' madwar 40% ta' pazjenti randomizzati kienu ta' appoġġ għar-riżultati primarji tal-effikaċja bbażati fuq il-valutazzjoni tal-investigatur (proporzjon ta' periklu ta' 0.427; 95% CI: 0.288, 0.633).

Fiż-żmien tal-analizi primarja tal-PFS, id-data dwar is-sopravivenza globali ma kinitx matura b'89 (13%) ta' mwiet (HR 0.916 [95% CI: 0.601, 1.396]).

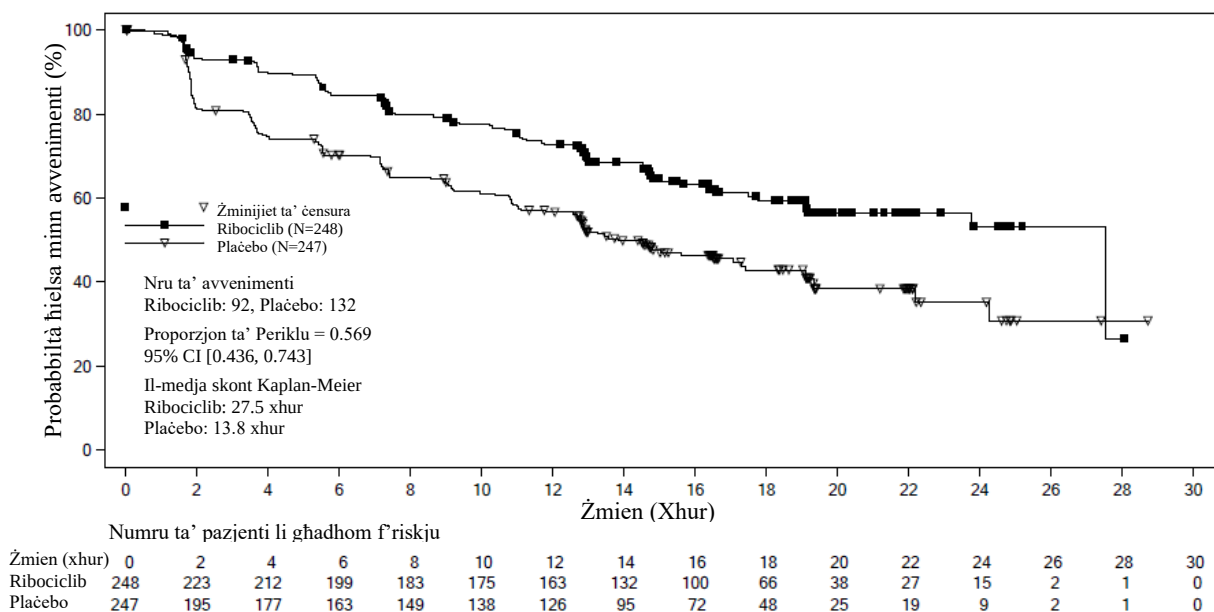
Ir-rata ta' rispons globali (ORR) għal kull valutazzjoni tal-investigatur ibbażata fuq RECIST v1.1 kienet ogħla fil-grupp ta' Kisqali (40.9%; 95% CI: 35.6, 46.2) meta mqabbla mal-grupp ta' placebo (29.7%; 95% CI: 24.8, 34.6, $p=0.00098$). Ir-rata ta' benefiċċju kliniku (CBR) osservat kienet ogħla fil-grupp ta' Kisqali (79.1%; 95% CI: 74.8:83.5) meta mqabbla mal-grupp ta' placebo (69.7%; 95% CI: 64.8:74.6, $p=0.002$).

Fl-analiżi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' 495 pazjent li kienu rċevew Kisqali jew placebo flimkien ma' NSAI flimkien ma' goserelin, il-PFS medjana kienet ta' 27.5 xhur (95% CI: 19.1, NE) fis-sottogrupp ta' Kisqali flimkien ma' NSAI u 13.8 xhur (95% CI: 12.6, 17.4) fis-sottogrupp ta' placebo flimkien ma' NSAI [HR: 0.569; 95% CI: 0.436, 0.743]. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 12 u l-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS huma pprovduti fil-Figura 5.

Tabella 12 MONALEESA-7 - Riżultati tal-effikaċja (PFS) f'pazjenti li rċevew NSAI

	Kisqali flimkien ma’ NSAI flimkien ma’ goserelin N=248	Plaċebo flimkien ma’ NSAI flimkien ma’ goserelin N=247
Sopravivenza minghajr progressjoni ^a		
PFS medjana [xhur] (95% CI)	27.5 (19.1, NE)	13.8 (12.6, 17.4)
Proporzjon ta’ periklu (95% CI)	0.569 (0.436, 0.743)	
CI=intervall ta’ kunfidenza; N=numru ta’ pazjenti; NE = Ma jistax jiġi stmat.		
^a PFS ibbażata fuq valutazzjoni radioloġika tal-investigatur		

Figura 5 MONALEESA-7 – Kurva ta' Kaplan-Meier ta' PFS ibbażata fuq valutazzjoni tal-investigatur f'pazjenti li rċevew NSAI



Ir-riżultati tal-effikaċja għar-rata ta' rispons globali (ORR) u r-rata ta' benefiċċju kliniku (CBR) għal kull valutazzjoni tal-investigatur ibbażata fuq RECIST v1.1 huma pprovduti fit-Tabella 13.

Tabella 13 MONALEESA-7 – Riżultati tal-effikaċja (ORR, CBR) ibbażati fuq valutazzjoni tal-investigatur f'pazjenti li rċewew NSAI

Analizi	Kisqali flimkien ma' NSAI flimkien ma' goserelin (%, 95% CI)	Plaċebo flimkien ma' NSAI flimkien ma' goserelin (%, 95% CI)
Sett ta' analizi shiha	N=248	N=247
Rata ta' rispons globali (ORR) ^a	39.1 (33.0, 45.2)	29.1 (23.5, 34.8)
Rata ta' benefiċċju kliniku (CBR) ^b	80.2 (75.3, 85.2)	67.2 (61.4, 73.1)
Pazjenti b'marda li tista' titkejjel	n=192	n=199
Rata ta' rispons globali ^a	50.5 (43.4, 57.6)	36.2 (29.5, 42.9)
Rata ta' benefiċċju kliniku ^b	81.8 (76.3, 87.2)	63.8 (57.1, 70.5)
^a ORR: proporzjon ta' pazjenti b'rispons shih + rispons parzjali ^b CBR: proporzjon ta' pazjenti b'rispons shih + rispons parzjali + (mard stabbli jew rispons mhux shih/Marda mhux progressiva għal ≥24 ġimgħa)		

Ir-riżultati fis-sottogrupp ta' Kisqali flimkien ma' NSAI kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha ta' età, razza, kimoterapija awżiljarja/neoawżiljarja jew terapiji ormonali minn qabel, involviment tal-fwied u/jew tal-pulmuni u mard metastatiku tal-għadam biss.

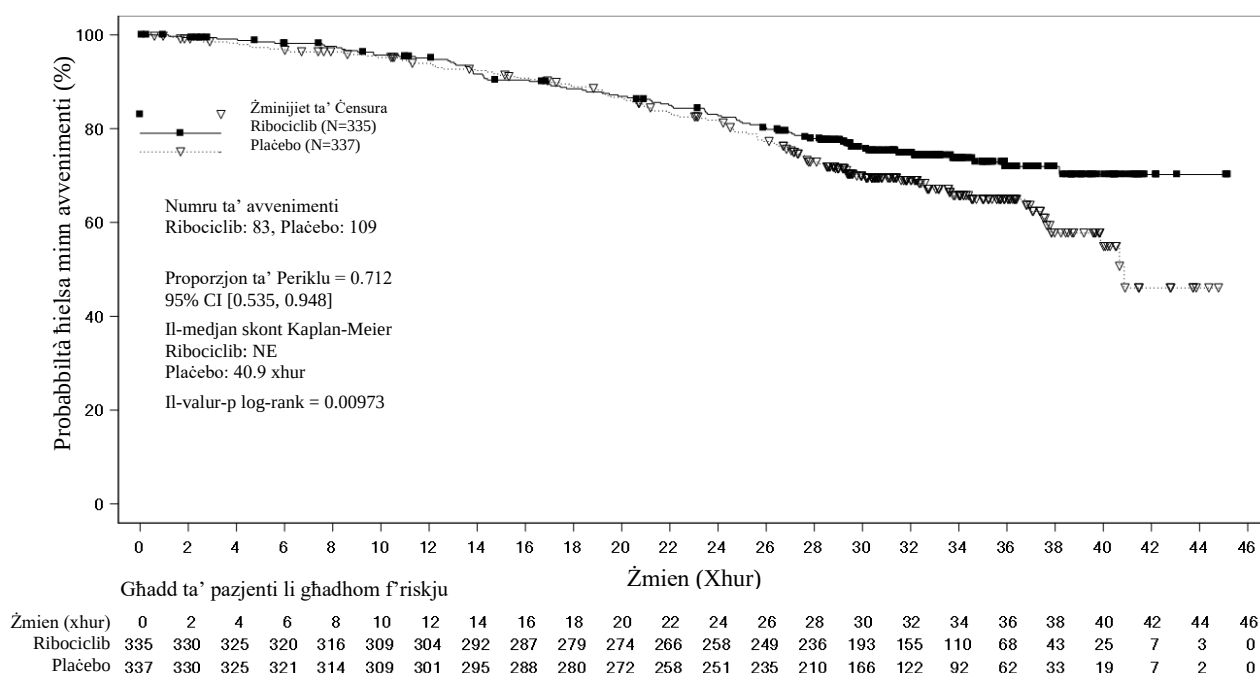
Aġġornament aktar matur tad-data dwar is-sopravivenza shiha (data meta waqfet tingabar id-data 30 ta' Novembru 2018) jinsab f'Tabella 14 u f'Figuri 6 u 7.

Fit-tieni analizi tal-OS l-istudju lahaq l-*endpoint* sekondarju ewlieni tiegħu u dan jixhed titjib qawwi fuq livell statistiku fl-OS.

Tabella 14 MONALEESA-7 – Riżultati tal-effikaċja (OS) (data meta waqfet tingabar id-data 30 ta' Novembru 2018)

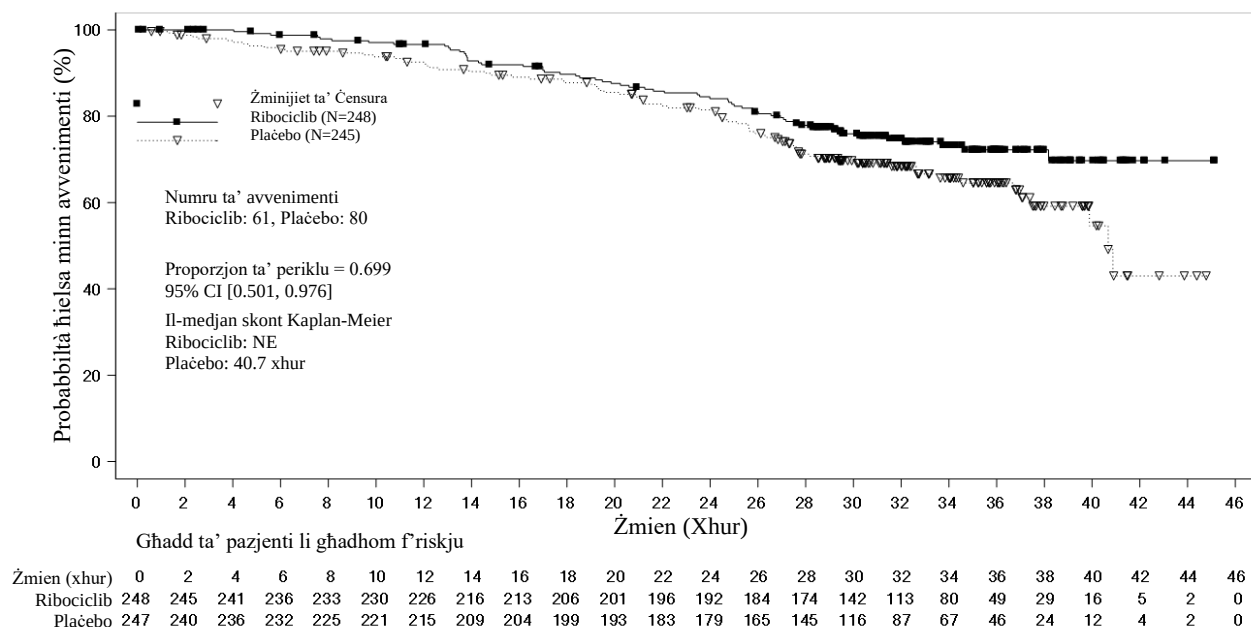
	Analizi aġġornata	
Sopravivenza shiha, studju tal-popolazzjoni shiha	Kisqali 600 mg N=335	Plaċebo N=337
Numru ta' avvenimenti – n [%]	83 (24.8)	109 (32.3)
OS medjan [xhur] (95% CI)	NE (NE, NE)	40.9 (37.8, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.712 (0.535, 0.948)	
valur-p ^a	0.00973	
Sopravivenza shiha, sottogrupp NSAI	Kisqali 600 mg n=248	Plaċebo n=247
Numru ta' avvenimenti – n [%]	61 (24.6)	80 (32.4)
OS medjan [xhur] (95% CI)	NE (NE, NE)	40.7 (37.4, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.699 (0.501, 0.976)	
CI=intervall ta' kunfidenza, NE=ma tistax tingħata stima, N=għadd ta' pazjenti; ^a il-valur-p jinkiseb mit-test ta' log-rank stratifikat minn naħa wahda b' metastazi tal-pulmun u/jew tal-fwied, mill-kimoterapija mogħtija qabel għal mard avanzat, u minn imsieheb endokrinali għall-IRT (teknoloġija b'rispons interattiv).		

Figura 6 MONALEESA-7 – Plott Kaplan-Meier tal-analiżi tal-OS finali (data meta waqfet tingabar id-data 30 ta' Novembru 2018)



It-test log-rank u l-mudell Cox huma stratifikati b' metastazi tal-pulmun u/jew tal-fwied, mill-kimoterapija mogħtija għal mard avanzat, u minn imsieheb ikkombinat endokrinali għall-IRT

Figura 7 MONALEESA-7 – Plott Kaplan-Meier tal-analiżi tal-OS finali f'pazjenti mogħtija NSAI (data ta' meta waqfet tingabar id-data 30 ta' Novembru 2018)



Il-proporzjon ta' periklu tisfejjes fuq mudell Cox mhux stratifikat.

Barra minn hekk, il-probabbiltà ta' progressjoni għat-terapija li jmiss jew għall-mewt (PFS2) f'pazjenti li qabel kienu ngħataw ribociclib fl-istudju kienet aktar baxxa imqabbal mal-pazjenti fil-grupp mogħti l-plaċebo b'HR ta' 0.692 (95% CI: 0.548, 0.875) fl-istudju tal-popolazzjoni sħiħa. Il-PFS2 medjan kien ta' 32.3 xhur (95% CI: 27.6, 38.3) fil-grupp mogħti l-plaċebo u ma ntlahqx (95% CI: 39.4, NE) fil-grupp mogħti ribociclib. Riżultati simili kienu osservati fis-sottogrupp NSAI, b'HR

ta' 0.660 (95% CI: 0.503, 0.868) u b'PFS2 medjan ta' 32.3 xhur (95% CI: 26.9, 38.3) fil-grupp moghti l-placebo kontra dawk li ma laħquhx (95% CI: 39.4, NE) fil-grupp moghti ribociclib.

Studju CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali kien evalwat fi studju kliniku randomizzat 2:1, double-blind, ikkontrollat bi placebo, b'aktar minn ċentru wieħed ta' fażi III fit-trattament ta' 726 nisa wara l-menopawża b'kanċer tas-sider avvanzat pożittiv għar-riċettur tal-ormoni, negattiv għall-HER2 li kienu rċevew linja ta' trattament endokrinali preċedenti waħda jew l-ebda waħda, flimkien ma' fulvestrant meta mqabbel ma' fulvestrant waħdu.

Il-pazjenti li rreġistraw għal dan l-istudju kellhom età medjana ta' 63 sena (firxa minn 31 sa 89 sena). 46.7% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar, inklużi 13.8% tal-pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar. Il-pazjenti inklużi kienu Kawkażjaċi (85.3%), Azjaċi (8.7%) jew Suwed (0.7%) u kważi l-pazjenti kollha (99.7%) kellhom status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti tal-ewwel u t-tieni linja kienu rreġistrati f'dan l-istudju (li minnhom 19.1% kellhom mard metastatiku *de novo*). Qabel ir-reġistrazzjoni għall-istudju, 42.7% tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija fl-ambjent awżiljarju u 13.1% fl-ambjent neoawżiljarju, filwaqt li 58.5% irċevew terapija endokrinali fl-ambjent awżiljarju u 1.4% fl-ambjent neoawżiljarju u 21% kienu rċevew terapija endokrinali minn qabel fl-ambjent tal-kanċer tas-sider avvanzat. Fl-istudju F2301, 21.2% kellhom mard tal-għadam biss u 60.5% kellhom mard vixxerali.

Analizi primarja

L-istudju laħaq il-punt aħħari primarju fl-analizi primarja mwettqa wara 361 avveniment ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) ibbażati fuq il-valutazzjoni tal-investigatur u permezz tal-kriterji RECIST v1.1 fis-sett ta' analizi shiħa (il-pazjenti randomizzati kollha, (data meta waqfet tingabar id-data 03 Novembru, 2020). Iż-żmien medjan ta' segwitu fiż-żmien tal-analizi PFS primarja kien ta' 20.4 xhur.

Ir-riżultati tal-effikaċja primarja wrew titjib statistikament sinifikanti fil-PFS f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kisqali flimkien ma' fulvestrant meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' fulvestrant fis-sett ta' analizi shiħa (proporzjon ta' periklu ta' 0.593, 95% CI: 0.480, 0.732, valur-p tat-test ta' log-rank stratifikat minn naħa waħda 4.1×10^{-7}), b'naqqis stmat ta' 41% fir-riskju relattiv ta' progressjoni jew mewt favur il-grupp ta' Kisqali flimkien ma' fulvestrant.

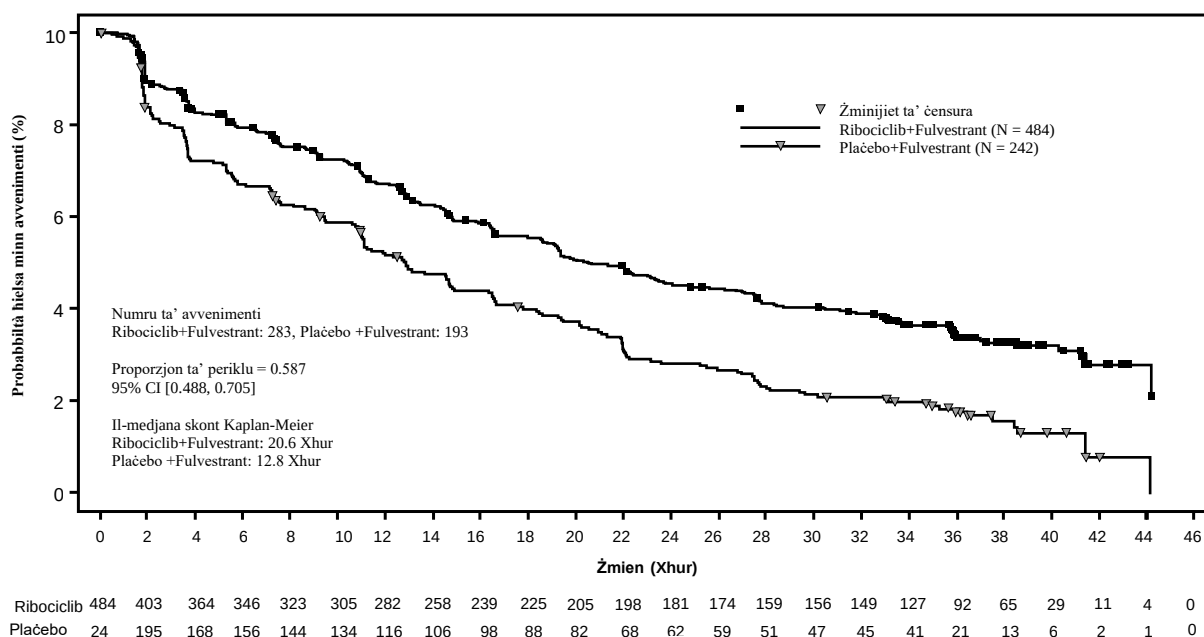
Ir-riżultati primarji tal-effikaċja kienu appoġġjati bl-użu ta' audit ċentrali randomizzata li kien jikkonsisti f'sottosett ta' immaġni ta' 40% bbażati fuq valutazzjoni radjologika ċentrali indipendenti u blinded (proporzjon ta' periklu ta' 0.492; 95% CI: 0.345, 0.703).

Aġġornament deskrittiv tal-PFS sar waqt it-tieni analizi interim tal-OS, u r-riżultati aġġornati tal-PFS fuq il-popolazzjoni ġenerali u s-sottogruppi bbażati fuq terapija endokrinali li kien ingħata preċedenti huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 15 u l-kurva Kaplan-Meier hija pprovduta fil-Figura 8.

Tabella 15 MONALEESA-3 (F2301) - Riżultati tal-PFS aġġornati ibbażati fuq valutazzjoni tal-investigatur (data ta' meta waqfet tingabar id-data 03 ta' Ġunju 2019)

	Kisqali flimkien ma' fulvestrant N=484	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant N=242
Sopravivenza mingħajr progressjoni fi studju kumplessiv tal-popolazzjoni		
Numru ta' avvenimenti – n [%]	283 (58.5)	193 (79.8)
PFS medjana [xhur] (95% CI)	20.6 (18.6, 24.0)	12.8 (10.9, 16.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.587 (0.488, 0.705)	
Sottosett tal-ewwel linja ^a	Kisqali flimkien ma' fulvestrant n=237	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant n=109
Numru ta' avvenimenti – n [%]	112 (47.3)	95 (74.2)
PFS medjan [xhur] (95% CI)	33.6 (27.1, 41.3)	19.2 (14.9, 23.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.546 (0.415, 0.718)	
Sottosett tat-tieni linja jew sottogrupp ta' rikaduta bikrija ^b	Kisqali flimkien ma' fulvestrant n=237	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant n=109
Numru ta' avvenimenti – n [%]	167 (70.5)	95 (87.2)
PFS medjan [xhur] (95% CI)	14.6 (12.5, 18.6)	9.1 (5.8, 11.0)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.571 (0.443, 0.737)	
CI=intervall ta' kunfidenza		
^a pazzjenti b'kanċer tas-sider avanzat <i>de novo</i> li ma kinux irċewew trattament endokrinali preċedenti, u pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat li rkada wara 12-il xahar ta' trattament endokrinali (neo)awżiljarju komplut.		
^b pazzjenti li l-marda rkadiet wqat trattament awżiljarju jew fi żmien 12-il xahar ta' trattament endokrinali (neo)awżiljarju komplut, u pazjenti li kellhom progressjoni wara l-ewwel linja ta' trattament endokrinali ta' mard avvanzat.		

Figura 8 MONALEESA-3 (F2301) – Kurva Kaplan-Meier ta' PFS ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-investigatur (FAS) (data ta' meta waqfet tingabar id-data 03 ta' Ġunju 2019)



Ir-riżultati tal-effikaċja għal rata ta' rispons globali (ORR) u r-rata ta' benefiċċju kliniku (CBR) għal kull valutazzjoni tal-investigatur ibbażata fuq RECIST v1.1 huma pprovduti fit-Tabella 16.

Tabella 16 MONALEESA-3 – Riżultati tal-effikaċja (ORR, CBR) ibbażati fuq valutazzjoni tal-investigatur (data ta' meta waqfet tingabar id-data 03 ta' Novembru 2017)

Analizi	Kisqali flimkien ma' fulvestrant (%, CI ta' 95%)	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant (%,CI ta' 95%)
Sett ta' analiżi shiħa	N=484	N=242
Rata ta' rispons globali (ORR)^a	32.4 (28.3, 36.6)	21.5 (16.3, 26.7)
Rata ta' benefiċċju kliniku (CBR)^b	70.2 (66.2, 74.3)	62.8 (56.7, 68.9)
Pazjenti b'marda li tista' titkejjel	n=379	n=181
Rata ta' rispons globali^a	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)
Rata ta' benefiċċju kliniku^b	69.4 (64.8, 74.0).	59.7 (52.5, 66.8)
^a ORR: proporzjon ta' pazjenti b'rispons shiħ + rispons parzjali ^b CBR: proporzjon ta' pazjenti b'rispons shiħ + rispons parzjali (+ marda stabbli jew rispons mhux shiħ/Marda mhux progressiva għal ≥ 24 ġimgħa)		

Proporzjonijiet tal-periklu bbażati fuq analiżi ta' sottogruppi speċifikati minn qabel tal-pazjenti ttrattati b'Kisqali flimkien ma' fulvestrant urew benefiċċju konsistenti f'sottogruppi differenti inklużi l-età, it-trattament minn qabel (bikri jew avvanzat), kimoterapija awżiljarja/neoawżiljarja jew terapiji ormonali minn qabel, involviment tal-fwied u/jew il-pulmun u mard metastatiku tal-ghadam biss.

Analizi tal-OS

Fit-tieni analiżi tal-OS l-istudju laħaq l-*endpoint* sekondarju tiegħu li jixhed titjib statistikament sinifikanti fl-OS.

Ir-riżultati finali ta' dan l-analiżi tal-OS fuq il-popolazzjoni ġenerali u l-analiżi tas-sottogruppi huma pprovduti fit-Tabella 17 u fil-Figura 9.

Tabella 17 MONALEESA-3 (F2301) – Riżultati tal-effikaċja (OS) (data ta’ meta waqfet tingabar id-data 03 ta’ Ġunju 2019)

	Kisqali flimkien ma’ fulvestrant	Placebo flimkien ma’ fulvestrant
Studju tal-popolazzjoni shiha	N=484	N=242
Numru ta’ avvenimenti – n [%]	167 (34.5)	108 (44.6)
OS medjan [xhur] (95% CI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95% CI) ^a	0.724 (0.568, 0.924)	
Valur-p ^b	0.00455	
Sottosett tal-ewwel linja^a	n=237	n=128
Numru ta’ avvenimenti – n [%]	63 (26.6)	47 (36.7)
HR (95% CI) ^c	0.700 (0.479, 1.021)	
Sottosett tat-tieni linja jew sottogrupp ta' rikaduta bikrija^b	n=237	n=109
Numru ta’ avvenimenti – n [%]	102 (43.0)	60 (55.0)
HR (95% CI) ^c	0.730 (0.530, 1.004)	

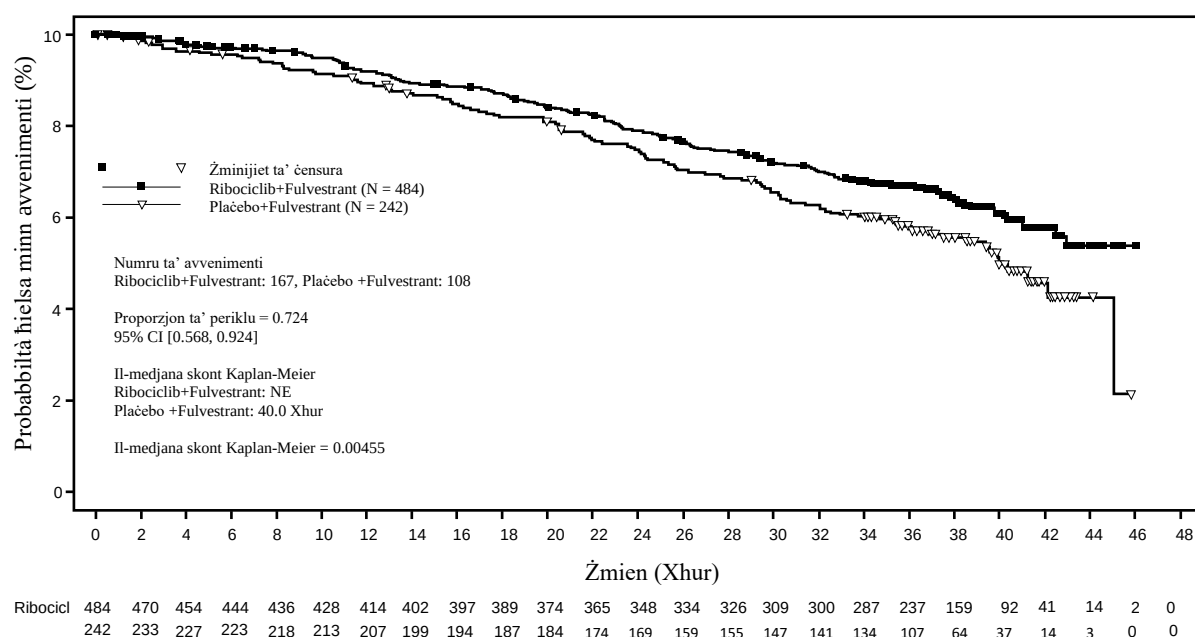
NE=ma tistax tinghata stima

^a Proporzjonijiet tal-periklu bbażati fuq il-mudell Cox PH stratifikat b’metastazi tal-pulmun u/jew tal-fwied, terapija endokrinali preċedenti.

^b *One-sided P-value* huwa miksub mit-test log-rank stratifikati b’metastazi tal-pulmun u/jew tal-fwied, terapija endokrinali preċedenti per IRT. Il-Valur-p huwa *one-sided* hu huwa kkomperat kontra limitu ta’ 0.01129 li kien determinat bl-Lan-DeMets (*O’Brien-Fleming*) *alpha-spending function* li provda livell ta’ sinifikat ta’ 0.025.

^c Proporzjonijiet tal-periklu bbażati fuq il-mudell Cox PH mhux stratifikat.

Figura 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kurva Kaplan-Meier ta' OS (set ta' analaži shieha [FAS]) (data ta' meta waqfet tingabar id-data 03 ta' Ġun 2019)



It-test log-rank u l-mudell Cox huma stratifikati b' metastazi tal-pulmun u/jew tal-fwied, mill-kimoterapija li kienet ingħatat qabel għal mard avanzat, u minn imsieheb ikkombinat endokrinali għall-IRT

Iż-żmien għall-progressjoni għat-terapija li jmiss jew għall-mewt (PFS2) f' pazjenti li qabel kienu ngħataw Kisqali fl-istudju kienet itwal imqabbel mal-pazjenti fil-grupp mogħti l-placebo (HR ta' 0.670 (95% CI: 0.542, 0.830) fl-istudju tal-popolazzjoni shiħa. Il-PFS2 medjan kien ta' 39.8 xhur (95% CI: 32.5, NE) fil-grupp mogħti Kiqali u 29.4 xhur (95% CI: 24.1, 33.1) fil-grupp mogħti l-placebo.

Pazjenti anzjani

Mill-pazjenti kollha li rċewew Kisqali fl-istudji MONALEESA-2 u MONALEESA-3, proporzjonijiet rappreżentattivi ta' pazjenti kienu ≥ 65 sena u ≥ 75 sena (ara sezzjoni 5.1). L-ebda differenza ġenerali fis-sigurtà jew l-effettività ta' Kisqali ma ġiet osservata bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Fit-tliet studji pivotali (MONALEESA-2, MONALEESA-3 and MONALEESA-7), 510 (53.8%) tal-pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, 341 (36%) pazjent b'indeboliment ħafif tal-kliewi u 97 (10.2%) pazjent b'indeboliment moderat tal-kliewi ngħataw trattament b'ribociclib. L-ebda pazjent b'indeboliment sever tal-kliewi ma ssieheb. Ir-riżultati tal-PFS kienu konsistenti f' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat li ngħataw ribociclib b' doża inizzjali ta' 600 mg imqabbel ma' dawb b'funzjoni tal-kliewi normali. Il-profil ta' sigurtà kien kollox ma' kollox konsistenti fost il-koorti kollha tal-kliewi (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Kisqali f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' ribociclib kienet investigata f'pazjenti b'kanċer avanzat wara doġi orali ta' kuljum ta' 50 mg sa 1 200 mg. Individwi f'saħħithom irċewew doġi orali singoli li varjaw minn 400 mg sa 600 mg jew doġi ripetuti ta' kuljum (8 ijiem) ta' 400 mg.

Assorbiment

Il-medja ġeometrika tal-bijodisponibilità assoluta ta' ribociclib wara doġa orali waħda ta' 600 mg kienet ta' 65.8% f'suġġetti b'saħħithom.

Il-hin biex tintlaħaq C_{max} (T_{max}) wara l-ġhoti mill-ħalq ta' ribociclib kien bejn siegħa u 4 sigħat. Ribociclib wera żidiet f'tit aktar minn proporzjonali fl-espożizzjoni (C_{max} u AUC) matul il-firxa tad-doġa ttestjata (50 sa 1 200 mg). Wara doġaġġ ripetut ta' darba kuljum, stat wieqaf ġeneralment intlaħaq wara 8 ijiem u ribociclib akkumula bi proporzjon ġeometriku medju ta' akkumulazzjoni ta' 2.51 (firxa: 0.97 sa 6.40).

Effett tal-ikel

Meta mqabbel ma' stat sajjem, ġhoti orali ta' doġa waħda ta' 600 mg ta' ribociclib pilloli miksija b'rita ma' ikla b'ħafna xaħam u ħafna kaloriji ma kellu l-ebda effett fuq ir-rata u l-ammont ta' assorbiment ta' ribociclib.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' ribociclib mal-proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro* kien ta' madwar 70% u kien indipendenti mill-konċentrazzjoni (10 sa 10 000 ng/ml). Ribociclib kien distribwit b'mod ugwali bejn ċelluli ħomor tad-dem u l-plażma bi proporzjon medju ta' demm għall-plażma *in vivo* ta' 1.04. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni fi stat wieqaf (V_{ss}/F) kien ta' 1 090 L ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* indikaw li ribociclib jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu epatiku prinċipalment permezz ta' CYP3A4 fil-bnedmin. Wara ġhoti mill-ħalq ta' doġa waħda ta' 600 mg ta' [^{14}C] ribociclib lill-bnedmin, ir-rotot metabolici primarji ta' ribociclib involvew ossidazzjoni (tneħħija ta' gruppi alkyl, ossiġinazzjoni ta' C u/jew ta' N, ossidazzjoni (-2H)) u tahlita ta' dawn. Konjugati ta' fażi II ta' metaboliti ta' fażi I ta' ribociclib involvew *N-acetylation*, *sulfation*, konjugazzjoni ma' cysteine, żieda ta' gruppi glycosyl u glukuronidazzjoni. Ribociclib kien l-entità prinċipali derivata mill-medicina li tiċċirkola fil-plażma. Il-metaboliti prinċipali fiċ-ċirkolazzjoni inkludew il-metabolit M13 (CCI284, *N-hydroxylation*), M4 (LEQ803, *N-demethylation*), u M1 (glukuronid sekondarju). L-attività klinika (farmakoloġika u s-sigurtà) ta' ribociclib kienet dovuta primarjament għall-medicina oriġinali, b'kontribut negligibbli mill-metaboliti fiċ-ċirkolazzjoni.

Ribociclib kien metabolizzat b'mod estensiv, bil-medicina mhux mibdula responsabbli għal 17.3% u 12.1% tad-doġa fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-metabolit LEQ803 kien metabolit sinifikanti fl-ekskreta u rrappreżenta madwar 13.9% u 3.74% tad-doġa mogħtija fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Metaboliti numerużi oħra kienu osservati kemm fl-ippurgar kif ukoll fl-awrina f'ammonti żgħar ($\leq 2.78\%$ tad-doġa mogħtija).

Eliminazzjoni

Il-half-life ġeometrika medja effettiva fil-plażma (ibbażata fuq proporzjon ta' akkumulazzjoni) kienet ta' 32.0 siegħa (63% CV) u t-tneħħija (CL/F - clearance) orali ġeometrika medja apparenti kienet ta' 25.5 l/siegħa (66% CV) fi stat wieqaf b'600 mg f'pazjenti b'kanċer avanzat. Skont analiżi tal-farmakokinetici tal-popolazzjoni, l-espożizzjoni għal ribociclib f'pazjenti b'kanċer tas-sider bikri mistennija li tkun ħarira anqas milli f'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat ittrattati bl-istess doġa. Il-half-life ($T_{1/2}$) terminali ġeometrika medja apparenti fil-plażma ta' ribociclib varjat minn 29.7 sa

54.7 sigħat u CL/F ġeometrika medja ta' ribociclib varjat minn 39.9 sa 77.5 l/sieġha b'600 mg matul l-istudji f'individwi f'saħħithom.

Fil-biċċa l-kbira Ribociclib u l-metaboliti tiegħu huma eliminati fl-ippurġar, b'kontribuzzjoni żgħira tar-rotta renali. F'6 individwi rġiel f'saħħithom, wara doża orali waħda ta' [¹⁴C] ribociclib, 91.7% tad-doża radjuattiva totali mogħtija kienet irkuprata fi żmien 22 ġurnata; l-ippurġar kien ir-rotta ewlenija għat-tneħħija (69.1%), bi 22.6% tad-doża rkuprata fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Ribociclib wera żidiet f'it aktar minn proporzjonali fl-espożizzjoni (C_{max} u AUC) matul il-firxa tad-doża ta' 50 mg sa 1 200 mg kemm wara doża waħda kif ukoll wara doži ripetuti. Din l-analiżi hija limitata mid-daqsijiet żgħar tal-kampjuni għall-biċċa l-kbira tal-koorti ta' doži bil-maġġoranza tad-data ġejja mill-koorti ta' doża ta' 600 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

L-effett tal-funzjoni tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' ribociclib kien evalwat waqt studju dwar l-indeboliment tal-kliewi li kien jinkludi 14-il suġġett b'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi (Rata ta' Filtrazzjoni Glomerulari assoluta [aGFR] ta' ≥ 90 ml/min), 8 suġġetti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (aGFR ta' 60 sa <90 ml/min), 6 suġġetti b'indeboliment moderat tal-kliewi (aGFR ta' 30 sa <60 ml/min), 7 suġġetti b'indeboliment sever tal-kliewi (aGFR ta' 15 sa <30 ml/min) u 3 suġġetti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD) (aGFR ta' <15 ml/min) meta mogħtija doża waħda ta' ribociclib ta' 400 mg.

L-AUC_{inf} żdied b'1.6 drabi, b'1.9 drabi u b'2.7 drabi u s- C_{max} żdied b'1.8 drabi, b'1.8 drabi u bi 2.3 drabi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat u sever u dan skont l-espożizzjoni tas-suġġetti b'funzjoni tal-kliewi normali. Minhabba li l-istudji dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' ribociclib kienu jinkludu proporzjon kbira ta' pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (ara sezzjoni 5.1), l-informazzjoni miksuba mis-suġġetti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever fl-istudju dwar l-indeboliment tal-kliewi tqabblu wkoll ma' data miġmugħa mis-suġġetti b'funzjoni normali tal-kliewi u b'indeboliment ħafif tal-kliewi. Imqabbel mad-data miġmugħa mis-suġġetti b'funzjoni tal-kliewi normali u b'indeboliment ħafif tal-kliewi, l-AUC_{inf} żdied b'1.6 drabi u bi 2.2 drabi u s- C_{max} żdied b'1.5 drabi u b'2.9 drabi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi moderat u sever, rispettivament. Id-differenza fid-drabi f'każ ta' suġġetti b'ESRD ma tqisix minhabba l-ammont żgħir ta' suġġetti, imma r-riżultati juru zieda simili jew x'aktarx akbar fl-espożizzjoni ta' ribociclib imqabbel ma' suġġetti b'indeboliment sever tal-kliewi.

L-effett tal-funzjoni tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' ribociclib kien ukoll evalwat f'pazjenti bil-kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku li kien jinkludi studji dwar l-effikaċja u s-sigurtà fejn il-pazjenti ngħataw doża inizzjali ta' 600 mg (ara sezzjoni 5.1). F'analizi tas-sottogrupp tad-data farmakokinetika minn studji fost pazjenti bil-kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku wara li ngħataw 600 mg ribociclib mill-ħalq b'ħala doża waħda jew doži ripetuti, l-AUC_{inf} u s- C_{max} ta' ribociclib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (n=57) jew moderat (n=14) kienu komparabbli mal-AUC_{inf} u s- C_{max} f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (n=86), li jissuġġerixxi li m'hemmx l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat fuq l-espożizzjoni ta' ribociclib.

Indeboliment tal-fwied

Ibbażat fuq studju farmakokinetiku f'suġġetti mingħajr kanċer b'indeboliment tal-fwied, indeboliment ħafif tal-fwied ma kellu l-ebda effett fuq l-espożizzjoni għal ribociclib (ara sezzjoni 4.2). L-espożizzjoni medju għal ribociclib żdied b'inqas minn darbtejn f'pazjenti b'indeboliment moderat (proporzjon ġeometriku medju [GMR - *geometric mean ratio*]: 1.44 għal C_{max} ; 1.28 għal AUC_{inf}) u sever (GMR: 1.32 għal C_{max} ; 1.29 għal AUC_{inf}) tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 160 pazjent b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku b'funzjoni normali tal-fwied u 47 pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied, indeboliment ħafif tal-fwied ma kellu l-ebda effett fuq l-espożizzjoni għal ribociclib, u dan isostni aktar is-sejbiet mill-istudju dedikat dwar indeboliment tal-fwied. Ribociclib ma ġiex studjat f'pazjenti b'kanċer tas-sider b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied.

Effett tal-età, piż, sess u razza

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li m'hemm l-ebda effetti klinikament rilevanti tal-età, piż tal-ġisem jew sess fuq l-espożizzjoni sistemiku għal ribociclib li jkun jeħtieġ agġustament fid-doża. Id-data dwar id-differenzi fil-farmakokinetika minhabba r-razza hija limitata wisq biex wiehed jasal għall-konklużjonijiet.

Data mill-interazzjoni in vitro

L-effetti ta' ribociclib fuq l-enzimi taċ-ċitokromu P450

In vitro, ribociclib hu inibitur reversibbli ta' CYP1A2, CYP2E1 u CYP3A4/5 u inibitur ta' CYP3A4/5 dipendenti miż-żmien, b'konċentrazzjonijiet rilevanti klinikament. Evalwazzjonijiet *in vitro* indikaw li ribociclib m'għandux il-potenzjal li jinibixxi l-attivitàjiet ta' CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet rilevanti klinikament. Ribociclib m'għandux il-potenzjal ta' inibizzjoni dipendenti miż-żmien għal CYP1A2, CYP2C9, u CYP2D6.

Data *in vitro* tindika li Kisqali m'għandu l-ebda potenzjal li jinduċu enzimi UGT jew l-enzimi CYP CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4 permezz ta' PXR. Għalhekk, Kisqali mhux mistenni li jkollu effett fuq sottostrati ta' dawn l-enzimi. Data *in vitro* mhijiex suffiċjenti biex tkun eskluża l-possibbiltà li ribociclib jinduċi CYP2B6 permezz ta' CAR.

Effetti tat-trasportaturi fuq ribociclib

Ribociclib hu sottostrat ta' P-gp *in vitro*, imma abbażi ta' data dwar il-bilanċ tal-massa tal-inibizzjoni ta' P-gp jew BCRP x'aktarx mhux se jaffettwa l-espożizzjoni ta' ribociclib f'doži terapewtiċi. Ribociclib mhuwiex sottostrat għat-tehid tat-trasportaturi epatiċi OATP1B1, OATP1B3 jew OCT-1 *in vitro*.

Effetti ta' ribociclib fuq it-trasportaturi

Evalwazzjonijiet *in vitro* indikaw li ribociclib għandu potenzjal li jinibixxi l-attivitàjiet tat-trasportaturi tal-mediċini P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 u BSEP. Ribociclib ma inibixxiex OAT1, OAT3 jew MRP2 f'konċentrazzjonijiet rilevanti klinikament *in vitro*.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Sigurtà farmakoloġika

Studji *in vivo* dwar is-sigurtà tal-qalb fil-klieb urew titwil tal-interval QTc relatat mad-doża u l-konċentrazzjoni b'espożizzjoni li jkun mistenni li jintlaħaq fil-pazjenti wara d-doża rakkomandata ta' 600 mg. Hemm ukoll il-potenzjal li jinduċi inċidenzi ta' kontrazzjonijiet prematuri tal-ventriklu (PVCs - *premature ventricular contractions*) b'espożizzjonii elevati (madwar 5 darbiet C_{max} klinika antiċipata).

Effett tossiku minn doži ripetuti

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti (skeda ta' trattament ta' 3 ġimgħat fuq it-trattament/ġimgħa bla trattament) li damu sa 27 ġimgħa fil-firien u sa 39 ġimgħa fil-klieb, urew is-sistema tal-fwied u tal-marrara (bidliet proliferattivi, kolestasi, ġebel qishom ramel fil-marrara, u fluwidu biljari aktar magħqud) bħala l-organu primarju fil-mira ta' tossiċità ta' ribociclib. Organi fil-mira marbuta mal-azzjoni farmakoloġika ta' ribociclib fi studji dwar doži ripetuti jinkludu l-mudullun (ipocellularità), is-sistema limfatika (tnaqqis limfojde), il-mukuża intestinali (atrofija), il-ġilda (atrofija), l-għadam (tnaqqis fil-formazzjoni tal-għadam), il-kliwi (degenerazzjoni u riġenerazzjoni fl-istess waqt ta' ċelluli tal-epitelju tat-tubi ż-żgħar) u t-testikoli (atrofija). Minbarra l-bidliet atrofiċi

osservati fit-testikoli, li wrew xejra lejn reversibilità, kull tibdil ieħor kien reversibbli għal kollox wara perjodu ta' 4 ġimgħat mingħajr it-trattament. Espożizzjoni għal ribociclib fl-annimali fl-istudji dwar l-effett tossiku ġeneralment kien inqas minn jew ugwali għal dak osservat f'pazjenti li kienu qed jirċievu dożi multipli ta' 600 mg/jum (ibbażat fuq l-AUC).

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva/Fertilità

Ribociclib wera effett tossiku fuq il-fetu u teratoġeniċità b'dożi li ma wrewx effett tossiku fl-omm fil-firien u l-fniek. Wara espożizzjoni ta' qabel it-twelid, zieda fl-inċidenzi ta' telf ta' wara l-impjantazzjoni u tnaqqis fil-piż tal-fetu kienu osservati fil-firien u ribociclib kien teratoġeniku fil-fniek f'espożizzjonii ta' inqas minn jew 1.5 darbiet l-espożizzjoni fil-bnedmin, rispettivament, fl-ogħla doża rakkomandata ta' 600 mg/jum lil pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku ibbażata fuq l-AUC.

Fil-firien, kien innotat tnaqqis fil-piż tal-fetu akkumpanjat minn tibdil skeletriku ikkunsidrat bħala transitorju u/jew relatat mal-piż akter baxx tal-fetu. Fil-fniek, kien hemm effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu kif muri minn inċidenza akbar ta' anormalitajiet fil-fetu (malformazzjonijiet u varjanti esterni, vixxerali u skelettriċi) u mit-tkabbir tal-fetu (piż tal-fetu aktar baxx). Dawn is-sejbiet kienu jinkludu lobi tal-pulmun ta' daqs iżgħar/żgħar u kanali tad-demem addizzjonali fuq l-ark tal-aorta u ftuq fid-dijaframma, lobu aċċessorju nieqes jew lobi tal-pulmun (parzjalment) imwahnha u lobu aċċessorju tal-pulmun ta' daqs iżgħar/żgħir (30 u 60 mg/kg), kustilji numru tlettax żejda/rudimentali u għadma tal-hyoid iffurmata hażin u numru inqas ta' falanġi fil-pollex. Ma kienx hemm evidenza ta' mortalità tal-embrijun u tal-fetu.

Fi studju dwar il-fertilità f'firien nisa, ribociclib ma affettwax il-funzjoni riproduttiva, il-fertilità jew l-iżvilupp embrijoniku bikri fi kwalunkwe doża sa 300 mg/kg/jum (li x'aktarx tkun f'espożizzjoni aktar baxx minn jew ugwali għall-espożizzjoni kliniku tal-pazjenti fl-ogħla doża rakkomandata ta' 600 mg/jum ibbażata fuq l-AUC).

Ribociclib ma ġiex evalwat fi studji dwar il-fertilità tal-irġiel. Madankollu, bidliet atrofiċi fit-testikoli kienu rrapportati fi studji dwar it-tossiċità tal-firien u l-klieb f'espożizzjonii li kienu iżgħar jew ugwali għall-espożizzjoni tal-bniedem fl-ogħla doża rakkomandata ta' kuljum ta' 600 mg/jum ibbażata fuq l-AUC. Dawn l-effetti jistgħu jkunu marbuta ma' effetti diretti kontra l-proliferazzjoni fuq iċ-ċelluli ġerminali tat-testikoli b'riżultat ta' atrofija tat-tubi seminiferi.

Ribociclib u l-metaboliti tiegħu għadda faċilment fil-ħalib tal-firien. L-espożizzjoni għal ribociclib kien ogħla fil-ħalib milli fil-plażma.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni f'sistemi batteriċi *in vitro* u f'sistemi mammiferi *in vitro* u *in vivo* bi u mingħajr attivazzjoni metabolika ma żvelat l-ebda evidenza ta' potenzjal ta' effett tossiku ta' ribociclib fuq il-ġeni.

Karċinogenezi

Ribociclib kien evalwat għall-karċinogeneċità fi studju mifruq fuq sentejn fost il-firien.

L-għoti mill-ħalq ta' ribociclib għal sentejn wassal għal zieda fl-inċidenza ta' tumuri endometrijali epiteljali u ta' iperplasija glandulari u skwamuża fl-utru/l-għonq tal-utru fost firien nisa meta mogħtija dożi ta' ≥ 300 mg/kg/jum kif ukoll għal zieda fl-inċidenza ta' tumuri follikulari fil-glandoli tat-tirojde fost firien irġiel meta mogħtija doża ta' 50 mg/kg/jum. L-espożizzjoni medja fi stat wieqaf (AUC_{0-24h}) f'firien nisa u rġiel li fihom deħru tibdiliet neoplastiċi kienet ta' 1.2 u 1.4 drabi dik miksuba fost pazjenti mogħtija d-doża rakkomandata ta' 600 mg/jum, rispettivament. L-espożizzjoni medja fi stat wieqaf (AUC_{0-24h}) f'firien nisa u rġiel li fihom deħru tibdiliet neoplastiċi kienet ta' 2.2 u 2.5 drabi dik miksuba fost pazjenti mogħtija d-doża ta' 400 mg/jum, rispettivament.

Tibdiliet proliferattivi mhux neoplastiċi oħrajn kienu jikkonsistu f'żieda fil-foki mibdula tal-fwied (ċellula basofillika u ċara) u f'iperplasija taċ-ċellula testikulari interstizzjali (Leydig) fost firien irġiel meta mogħtija dożi ta' ≥ 5 mg/kg/jum u 50 mg/kg/jum, rispettivament.

Il-mekkaniżmu dwar dak li nstab relatat mat-tirojde fost firien irġiel x'aktarx jinvolvu l-induzzjoni ta' enzima mikrosomali speċifika għar-rodenti fil-fwied meqjusa mhux relevanti fil-bnedmin. L-effetti fuq l-utru/l-għonq tal-utru u fuq iċ-ċelluli testikulari interstizzjali (Leydig) huma relatati ma' ipoprolattinemia mtawla sekondarja għall-inibizzjoni CDK4 tal-funzjoni taċ-ċellula lattotrofika fil-glandola pitwitarja, li taltera l-assi ipotalamiċi-pitwitarji-gonadali.

Kull zieda li jista' jkun hemm tal-proporzjon bejn l-oestrogenu/il-proġesteronu fil-bnedmin b'dan il-mekkaniżmu se tkun ikkompensata permezz ta' azzjoni inibitorja ta' terapija anti-oestrogenu konkomitanti fuq is-sintesi tal-oestrogenu minhabba li Kisqali fost il-bnedmin huwa indikat biex jingħata flimkien ma' aġenti li jbaxxu l-oestrogenu.

Meta jitqiesu d-differenzi importanti bejn ir-rodenti u l-bnedmin fejn jidhlu s-sintesi u s-sehem tal-prolattin, dan il-metodu ta' azzjoni mhuwiex mistenni li jkollu konsegwenzi fost il-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Crospovidone tip A
Hydroxypropylcellulose sostitwit b'mod baxx
Manjeżju stearate
Colloidal anhydrous silica

Kisja b'rita

Iron oxide iswed (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Soya lecithin (E322)
Polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Xanthan gum

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sena.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Spizerija: Aħžen fi frigġ (2°C – 8°C) għal sa 10 xhur.

Pazjent: Aħžen f'temperatura taħt 25°C għal sa xahrejn. Aħžen fil-pakkett oriġinali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PCTFE (polyvinylchloride/polychlorotrifluoroethylene) jew PA/alu/PVC (polyamide/aluminium/polyvinylchloride) li fihom 14 jew 21 pillola miksija b'rita.

Pakketti waħedhom li fihom 21, 42 jew 63 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 63 (3 pakketti ta' 21), 126 (3 pakketti ta' 42) jew 189 (3 pakketti ta' 63) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1221/001-012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awwissu 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' April 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżura ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
1. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tkun ikkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' Kisqali mogħti flimkien ma' inibitur ta' aromatasi għat-trattament adjuvanti ta' pazjenti b'kanċer tas-sider bikri pożittivi għar-riċettur tal-ormoni (HR), negattivi għar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2) f'riskju għoli ta' rikorrenza, l-MAH għandu jissottometti aġġornament wara 5 snin tal-iDFS u l-OS fl-istudju NATALEE.	Ġunju 2027

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT WAHDU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisqali 200 mg pilloli miksija b'rita
ribociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha ribociclib succinate, ekwivalenti għal 200 mg ribociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-leċitina tas-soja. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
63 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Dahhal il-granet tal-ġimgha billi tibda bl-1el jum tat-trattament. Immarka ċirku għal kull pillola li tiegħu.

Ħu d-doża tiegħek darba kuljum għal 3 ġimghat u wara aqbez b'ġimgha.

L-ebda Kisqali dil-ġimgha.

Jum

Ġimgha

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Spizerija: Aħżen fi frigġ għal sa 10 xhur.

Pazjent: Aħżen f'temperatura taħt 25°C għal sa xahrejn. Aħżen fil-pakkett oriġinali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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 pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
21 pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)
42 pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
42 pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)
63 pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
63 pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻ KAXXA BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kisqali 200 mg pilloli miksija b'rita
ribociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha ribociclib succinate, ekwivalenti għal 200 mg ribociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-leċitina tas-soja. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 63 (3 pakketti ta' 21) pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu: 126 (3 pakketti ta' 42) pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu: 189 (3 pakketti ta' 63) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Spizerija: Aħžen fi frigġ għal sa 10 xhur.
Pazjent: Aħžen f'temperatura taħt 25°C għal sa xahrejn. Aħžen fil-pakkett oriġinali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR KAXXA BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kisqali 200 mg pilloli miksija b'rita
ribociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha ribociclib succinate, ekwivalenti għal 200 mg ribociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-leċitina tas-soja. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ separatament.
42 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ separatament.
63 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Dahhal il-granet tal-ġimgha billi tibda bl-1el jum tat-trattament. Immarka ċirku għal kull pillola li tiegħu.

Ħu d-doża tiegħek darba kuljum għal 3 ġimghat u wara aqbez b'ġimgha.

L-ebda Kisqali dil-ġimgha.

Jum

Ġimgha

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Spizerija: Aħżen fi frigġ għal sa 10 xhur.

Pazjent: Aħżen f'temperatura taħt 25°C għal sa xahrejn. Aħżen fil-pakkett oriġinali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
 Vista Building
 Elm Park, Merrion Road
 Dublin 4
 L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) pillola miksija b'rita (f'folji PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) pillola miksija b'rita (f'folji PA/alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kisqali 200 mg pilloli miksija b'rita
ribociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgha
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kisqali 200 mg pilloli miksija b'rita ribociclib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Kisqali u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kisqali
3. Kif għandek tiehu Kisqali
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kisqali
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kisqali u għalxiex jintuża

X'inhu Kisqali

Kisqali fih is-sustanza attiva ribociclib, li jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu inibituri 4 u 6 ta' kinase dipendenti fuq cyclin (CDK - *cyclin-dependent kinase*).

Għalxiex jintuża Kisqali

Kisqali jintuża f'pazjenti li għandhom tip ta' kanċer tas-sider jgħidulu kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormoni u negattiv għar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*) li huwa:

- lokalizzat fis-sider jew jista' jkun li nfirax fl-għenieqed limfatiċi fiż-żona madwar is-sider, mingħajr ma jidher imma li nfirax f'partijiet oħrajn tal-ġisem, li tneħħa b'intervent kirurgiku, u għandu ċerti karatteristiċi li jżidu r-riskju li l-kanċer jerga' jfiegħ. Jintuża flimkien ma' inibitur tal-aromatasi, li jintuża bħala terapija ormonali kontra l-kanċer (kanċer tas-sider bikri). Nisa li għadhom ma waslux fil-menopawża, u rġiel, se jkunu ttrattati wkoll b'medicina msejha agonista tal-ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH) li jimblokka l-produzzjoni ta' xi ormoni.
- jew avvanzat jew metastatiku. Dan ifisser li l-kanċer ikun kiber barra mis-sider u jkun infirax għall-għeqiedi limfatiċi tas-sider (avvanzat lokalment) jew ikun infirax għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku). Kisqali jintuża flimkien ma' inibitur ta' aromatasi jew fulvestrant, li jintużaw bħala terapiji ormonali kontra l-kanċer. Nisa li għadhom ma daħlux fil-menopawża se jiġu ttrattati wkoll b'medicina li tissejjaħ agonista tal-ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH) li jimblokka l-produzzjoni ta' xi ormoni.

Kif jaħdem Kisqali

Kisqali jaħdem billi jwaqqaf is-sinjali tat-tkabbir trażmessi mill-proteini CDK 4 u 6, u b'hekk iwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru u jinfirxu. F'każ ta' kanċer tas-sider bikri, jista' jżomm il-kanċer milli jerga' jfiegħ wara operazzjoni (it-trattament wara l-operazzjoni jissejjaħ terapija adjuvanti). F'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, dan jista' jdedwem il-progressjoni tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Kisqali jew għaliex ingħatatlek din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Kisqali

Segwi l-istruzzjonijiet kollha tat-tabib tiegħek b'attenzjoni. Dawn jistgħu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali f'dan il-fuljett.

Tihux Kisqali

- jekk inti allergiku għal ribociclib, karawett, soja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Kisqali.

Jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin japplika għalik qabel ma tiehu Kisqali, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek:

- Jekk ikollok deni, uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm).
- Jekk għandek xi problemi bil-fwied tiegħek jew xi darba kellek xi tip ta' mard tal-fwied.
- Jekk għandek jew kellek disturbi fil-qalb jew disturbi fir-ritmu tal-qalb, bħal taħbit tal-qalb irregolari, inkluża kondizzjoni li tissejjaħ sindrome ta' QT twil (intervall ta' QT twil) jew livelli baxxi ta' potassju, manjeżju, kalċju jew fosfru fid-demmm tiegħek.

Jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin japplika għalik waqt it-trattament b'Kisqali, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek:

- Jekk għandek tahlita ta' xi sintomi minn dawn li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-ghajnejn jew il-ħalq, qxur fil-ġilda, deni għoli, sintomi donnhom tal-influwenza u għeqiedi limfatiċi minfuhin (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni tal-ġilda gravi). F'każ ta' reazzjoni tal-ġilda gravi, it-tabib tiegħek se jitolbok twaqqaf it-trattament b'Kisqali minnufih.
- Diffikultà tiehu nifs, soġħla u qtugħ ta' nifs (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi bil-pulmun jew bin-nifs).
Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek se jwaqqaf jew inaqqas id-doża tiegħek ta' Kisqali jew jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Kisqali b'mod permanenti.

Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Kisqali

Inti se jkollok bżonn testijiet tad-demmm regolari qabel u waqt it-trattament b'Kisqali biex tiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek u l-ammont ta' ċelluli tad-demmm (ċelluli bojod tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm u plejtlits) u elettroliti (imluha fid-demmm inklużi potassju, kalċju, manjeżju u phosphate) fil-ġisem tiegħek. L-attività tal-qalb tiegħek se tiġi mmonitorjata wkoll qabel u waqt it-trattament b'Kisqali b'test li jissejjaħ elettrokardjogramm (ECG - *electrocardiogram*). Jekk meħtieġ, se jitwettqu testijiet oħrajn biex jevalwaw il-funzjoni tal-kliewi tiegħek waqt li qed tingħata trattament b'Kisqali. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek ta' Kisqali jew iwaqqafha b'mod temporanju biex jippermetti l-fwied, il-kliewi, iċ-ċelluli tad-demmm, il-livelli ta' elettroliti jew l-attività tal-qalb tiegħek biex jirkupraw. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi wkoll li jwaqqaf it-trattament b'Kisqali b'mod permanenti.

Tfal u adolexxenti

Kisqali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Kisqali

Qabel ma tiehu Kisqali, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini bir-riċetta u mingħajr riċetta, mediċini mill-ħxejjex, jew supplimenti, minħabba li dawn jistgħu jinfluwenzaw l-effett ta' Kisqali. Dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk tkun preskritt mediċina ġdida wara li tkun bdejt it-trattament b'Kisqali.

Dan jinkludi b'mod partikolari:

- Tamoxifen, mediċina oħra għat-trattament tal-kanċer tas-sider.

- Xi mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati minn fungi, bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole jew posaconazole.
- Xi mediċini użati biex jittrattaw HIV/AIDS bħal ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir u efavirenz.
- Xi mediċini użati biex jittrattaw aċċessjonijiet (anti-epilettiċi) bħal carbamazepine u phenytoin.
- St. John's Wort (magħruf ukoll bħala *Hypericum perforatum*)- prodott mill-ħxejjex użat biex jittratta d-depressjoni u kondizzjonijiet oħra.
- Xi mediċini użati biex jittrattaw problemi fir-ritmu tal-qalb jew il-pressjoni għolja fid-demmm bħal amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol u verapamil.
- Mediċini kontra l-malarja bħal chloroquine.
- Antibijotiċi bħal clarithromycin, telithromycin, moxifloxacin, rifampicin, ciprofloxacin, levofloxacin u azithromycin.
- Xi mediċini użati għal sedazzjoni jew anestezija bħal midazolam.
- Xi mediċini użati bħala antipsikotiċi bħal haloperidol.
- Mediċini użati biex jittrattaw l-angina bħal bepridil.
- Methadone, użat biex jittratta uġiġh jew dipendenza fuq l-opioids.
- Mediċines bħal ondansetron fil-vini, użati biex jipprevjenu dardir u rimettar ikkawżati mill-kimoterapija (trattament b'mediċini kontra l-kanċer).

Kisqali jista' jżid jew inaqqas il-livelli fid-demmm tiegħek ta' xi mediċini oħra. Dan jinkludi b'mod partikolari:

- Mediċini użati biex jittrattaw sintomi ta' iperplasija beninna tal-prostata bħal alfuzosin.
- Tamoxifen, mediċina oħra għat-trattament tal-kanċer tas-sider.
- Antiarritmiċi bħal amiodarone jew quinidine.
- Antipsikotiċi bħal pimozone jew quetiapine.
- Mediċini użati biex itejbu l-livelli tax-xaħam fid-demmm bħal simvastatin jew lovastatin, pitavastatin, pravastatin jew rosuvastatin.
- Mediċini użati biex jittrattaw livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm (eż. dijabete) bħal metformin.
- Mediċini użati biex jittrattaw disturbi kardijaċi bħal digoxin.
- Mediċini użati biex jittrattaw pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u disfunzjoni erettili bħal sildenafil.
- Mediċini użati biex jittrattaw il-pressjoni baxxa tad-demmm jew il-mikranja bħal ergotamine jew dihydroergotamine.
- Xi mediċini użati biex jittrattaw attakki epilettiċi jew li jintużaw għal sedazzjoni jew anestezija bħal midazolam.
- Mediċini użati biex jittrattaw disturbi fl-irqad bħal triazolam.
- Analgeziċi bħal alfentanil u fentanyl.
- Mediċini użati biex jittrattaw disturbi gastrointestinali bħal cisapride.
- Mediċini użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' trapjant ta' organu bħal tacrolimus, sirolimus u ciclosporin (użati wkoll għat-trattament ta' infjammazzjoni f'artrite reumatika u psorjasi).
- Everolimus, użat għal diversi tipi ta' kanċer u sklerożi tuberuża (użati wkoll biex jipprevjenu r-rigettar ta' trapjant tal-organi).

Staqsijiet lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ma tkunx ċert jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq.

Kisqali ma' ikel u xorb

Tikolx grejpfrut jew ikel li fih il-grejpfrut jew tixrob meraq li fih il-grejpfrut waqt it-trattament tiegħek b'Kisqali. Dan jista' jibdel kif Kisqali jiġi pproċessat fil-ġisem tiegħek u jista' jżid l-ammont ta' Kisqali fid-demmm tiegħek.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li hemm jekk tiehu Kisqali waqt it-tqala.

Tqala u nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Kisqali m'għandux jintuża waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, irid isirlek test negattiv tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'Kisqali. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva (pereżempju kontraċezzjoni ta' lqugh doppju bħal kondom u dijaframma) waqt li tkun qed tiehu Kisqali u għal tal-inqas 21 jum wara l-aħħar doża. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar għażliet għal kontraċezzjoni effettiva.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Kisqali u għal tal-inqas 21 jum wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

It-trattament b'Kisqali jista' jwassal għal gheja, sturdament jew thoss kollox idur madwarek. Għalhekk għandek toqgħod attenta waqt is-sewqan jew l-użu ta' magni waqt it-trattament tiegħek b'Kisqali.

Kisqali fih il-leċitina tas-soja

Jekk inti allergiku għall-karawett jew għas-soja, tużax din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Kisqali

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek se jgħidlek eżatt kemm għandek tiehu pilloli u f'liema granet għandek teħodhom. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju. Tbiddilx id-doża ta' Kisqali jew l-iskeda mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Taqbiżx id-doża rakkomandata preskritta mit-tabib tiegħek.

Kemm għandek tiehu Kisqali

	Doża tal-bidu rakkomandata ta' Kisqali	Numru ta' pilloli
Kanċer tas-sider bikri	400 mg darba kuljum	2 pilloli ta' 200 mg
Kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku	600 mg darba kuljum	3 pilloli ta' 200 mg
Nota: Ċiklu ta' trattament idum 28 jum. Hu Kisqali darba kuljum fi granet 1 sa 21 ta' ċiklu ta' 28 jum biss. Tihux Kisqali fi granet 22 sa 28 ta' ċiklu.		

- Il-kaxxa ta' barra tal-pakkett ta' Kisqali tinkludi "għodda ta' kalendarju" li jippermettilek li tiehu nota tad-doża tiegħek ta' kuljum ta' Kisqali billi timmarka ċirku għal kull pillola li tiehu tul iċ-ċiklu ta' 28 jum.
- It-tabib tiegħek se jgħidlek eżattament kemm għandek tiehu pilloli ta' Kisqali. F'ċerti sitwazzjonijiet (eż. f'każ ta' problemi fil-fwied jew fil-kliewi) it-tabib tiegħek jista' jgħidlek sabiex tiehu doża mnaqqsa ta' Kisqali.

Huwa importanti ħafna li ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. Jekk ikollok xi effetti sekondarji t-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu doża aktar baxxa, biex tieqaf it-trattament tiegħek b'Kisqali għal xi żmien, jew biex twaqqfu b'mod permanenti.

Meta għandek tiehu Kisqali

Hu Kisqali darba kuljum fl-istess hin kuljum, preferibbilment filgħodu. Dan se jgħinek biex tiftakar tiehu l-medicina tiegħek u tinnota kwalunkwe effett sekondarju li jista' jsehh sabiex tkun tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kif ghandek tiehu Kisqali

Il-pilloli Kisqali ghandhom jinbelghu shah (il-pilloli m'ghandhomx jintmaghdu, jinfarku jew jinqasmu qabel jinbelghu). Tihux pillola li tkun maqsuma, imfarrka jew bil-hsara.

Kisqali ma' ikel u xorb

Ghandek tiehu Kisqali darba kuljum fl-istess hin, preferibbilment filghodu. Inti tista' tiehdu mal-ikel jew minghajr ikel.

Kemm ghandek iddum tiehu Kisqali

Hu Kisqali darba kuljum fi granet 1 sa 21 ta' ciklu ta' 28 gurnata. Komplu t-trattament b'Kisqali sakemm jghidlekx it-tabib tieghek.

F'kaz ta' kanċer tas-sider bikri, huwa rrakkomandat trattament massimu ta' 3 snin. F'kaz ta' kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku, dan huwa trattament fit-tul. It-tabib tieghek se jimmonitorja l-kondizzjoni tieghek b'mod regolari biex jiċċekkja li t-trattament qed ikollu l-effett mixtieq.

Jekk tiehu Kisqali aktar milli suppost

Jekk tiehu hafna pilloli, jew jekk xi hadd ieħor jiehu l-medicina tieghek, ikkuntattja lit-tabib jew l-isptar għal parir immedjatament. Uri l-pakkett ta' Kisqali. Jista' jkun meħtieġ trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Kisqali

Jekk tirremetti wara li tiehu d-doża jew jekk tinsa tiehu doża, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu dak inhar. Hu d-doża li jmiss fil-hin li s-soltu teħodha l-ghada.

M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li taqbez. Minflok, stenna sakemm ikun il-hin għad-doża skedata li jkun imissek u mbagħad hu d-doża tas-soltu tieghek.

Jekk tieqaf tiehu Kisqali

Jekk taħseb li d-doża tieghek hija għolja wisq jew baxxa wisq, ikkuntattja lit-tabib tieghek. Tiqafx tiehu Kisqali sakemm ma jghidlekx hekk it-tabib tieghek. Jekk twaqqaf it-trattament tieghek b'Kisqali jista' jaggrava l-kanċer tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Aqra din is-sezzjoni b'attenzjoni. L-effetti sekondarji li jistghu jkunu serji huma pprezentati l-ewwel ("**Xi effetti sekondarji jistghu jkunu serji**"), segwiti mill-effetti sekondarji l-oħra kollha ("**Effetti sekondarji possibbli oħrajn**") f'ordni b'dawk l-aktar frekwenti jitniżżlu l-ewwel.

Kanċer tas-sider bikri

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu serji.

It-tabib tieghek jista' jitolbok tiehu doża aktar baxxa, tinterrompi t-trattament tieghek b'Kisqali, jew twaqqfu għal kollox. Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin waqt it-trattament b'Kisqali:

- Deni, għaraq jew tertir, sogħla, sintomi jixbhu lil tal-influwenza, telf ta' piż, qtugħ ta' nifs, demm mal-bżieq, infafet f'gismek, żoni f'gismek shan jew li jagħtu wġiġh, dijarrea jew uġiġh fl-istonku, jew thossok għajjen hafna (sinjali jew sintomi ta' infezzjonijiet). *Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10).*
- Deni, tertir, dgħufija u infezzjonijiet frekwenti b'sintomi bħal uġiġh fil-griżmejn jew ulċeri fil-ħalq. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (*komuni hafna, jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10*) jew livell baxx ta' limfoċiti, li huma tip speċifiku ta' ċellula bajda tad-demm (*komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10*).

- Riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demmm li jagħtu informazzjoni dwar is-saħħa tal-fwied (testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali). *Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10).*
- Fsada jew tbengil spontanju (sinjali ta' livell baxx ta' plejtlits fid-demmm). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)*
- Tnaqqis fil-livell ta' potassju fid-demmm, li jista' jwassal għal tfixkil fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb. *Komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Uġiġħ jew skumdità fis-sider, tibdil fit-tahbit tal-qalb (mġhaġġel jew bil-mod), palpitazzjonijiet, mejt, hass hażin, sturdament, lewn blu fix-xufftejn, qtugħ ta' nifs, nefħa (edima) f'riġlejk jew fil-ġilda (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-qalb). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Gheja, ġilda safra flimkien ma' ħakk jew sfurija tal-abjad ta' għajnejk, dardir jew rimettar, telf ta' aptit, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin taż-żaqq (addome), awrina skura jew kannella, tinfasad jew titbengħel b'mod aktar faċli minn normal (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema fil-fwied). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Infjammazzjoni tal-pulmun, li tista' tikkawża sogħla xotta, uġiġħ fis-sider, deni, qtugħ ta' nifs u diffikultà biex tieħu nifs (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' mard interstizzjali tal-pulmun/pulmonite li, jekk ikunu severi, jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq b'episodju wieħed ta' deni ta' mill-inqas 38.3°C jew deni ta' aktar minn 38°C għal aktar minn siegħa u/jew b'infezzjoni (newtropenija bid-deni). *Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).*

Effetti sekondarji possibbli oħrajn

Effetti sekondarji oħra jinkludu dawn li ġejjin elenkati hawn taħt. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni)

- Uġiġħ fil-grizmejn, imnieher inixxi, deni (sinjali ta' infezzjoni tal-passaġġ respiratorju)
- Uġiġħ waqt li tgħaddi l-awrina u awrina frekwenti (sinjali ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- Dardir (thossok trid tirremetti)
- Uġiġħ ta' ras
- Gheja
- Astenja (dgħufija)
- Alopecja (telf ta' xagħar jew xagħar jirraqq)
- Dijarea
- Stitikezza
- Sogħla
- Uġiġħ addominali (fiż-żaqq)
- Piressija (deni)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)

- Raxx
- Sturdament jew sturdament ħafif
- Gheja, ġilda ċassa (jista' jkun sinjal ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor fid-demmm, anemija)
- Rimettar
- Prurite (ħakk)
- Edima periferali (idejn, għekiesi jew saqajn minfuhin)
- Dispnea (qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tieħu n-nifs)
- Stomatite (ulċeri fil-ħalq bil-ħanek infjammata)
- Uġiġħ orofaringali (uġiġħ fil-grizmejn)
- Tnaqqis fil-livell ta' kalċju fid-demmm, li xi kultant jista' jwassal għal bugħawwiġ
- Aptit imnaqqas
- Riżultat ta' test tad-demmm tal-kliewi mhux normali (livell għoli ta' kreatinina fid-demmm)

Kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

It-tabib tiegħek jista' jitolbok tiehu doża aktar baxxa, tinterrompi t-trattament tiegħek b'Kisqali, jew twaqqfu għal kollox. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin waqt it-trattament b'Kisqali:

- Deni, għaraq jew tertir, sogħla, sintomi jixbħu lil tal-influwenza, telf ta' piż, qtugħ ta' nifs, demm mal-bżieq, infafet f'gismek, żoni f'gismek sħan jew li jagħtu wġiġħ, dijarrea jew uġiġħ fil-istonku jew thossok għajjen hafna (sinjali jew sintomi ta' infezzjonijiet). *Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10).*
- Deni, tertir, dgħufija u infezzjonijiet frekwenti b'sintomi bħal uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq (sinjali ta' livell baxx ta' lewkoċiti jew limfoċiti, li huma tipi ta' ċelluli bojod tad-demm). *Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demm li jagħtu informazzjoni dwar is-saħħa tal-fwied (testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali). *Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10).*
- Fsada jew tbengil spontanju (sinjali ta' livell baxx ta' plejtlits fid-demm). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)*
- Uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq b'episodju wieħed ta' deni ta' mill-inqas 38.3°C jew deni ta' aktar minn 38°C għal aktar minn siegħa u/jew b'infezzjoni (newtropenija bid-deni). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10).*
- Gheja, ġilda safra flimkien ma' ħakk jew sfurija tal-abjad ta' għajnejk, dardir jew rimettar, telf ta' aptit, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin taż-żona tal-istonku (addome), awrina skura jew kannella, jew tinfasad jew titbengiel b'mod aktar faċli minn normal (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema fil-fwied). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Tnaqqis fil-livell ta' potassju fid-demm, li jista' jwassal għal tfixkil fir-ritmu tat-tahbit tal-qalb. *Komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Uġiġħ jew skumdità fis-sider, tibdil fit-tahbit tal-qalb (mgħaġġel jew bil-mod), palpitazzjonijiet, mejt, hass ħażin, sturdament, lewn blu fix-xufftejn, qtugħ ta' nifs, nefha (edima) f'riglejk jew fil-ġilda (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-qalb). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Infjammazzjoni tal-pulmun, li tista' tikkawża sogħla xotta, uġiġħ fis-sider, deni, qtugħ ta' nifs u diffikultà biex tiehu nifs (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' mard interstizzjali tal-pulmun/pulmonite li, jekk ikunu severi, jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja). *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni).*
- Infezzjoni serja b'żieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb, qtugħ ta' nifs jew nifs mgħaġġel, deni u tkexkix ta' bard (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' sepsi li hija infezzjoni fis-sistema tad-demm li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja). *Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100 persuna).*
- Reazzjoni tal-ġilda gravi li tista' tinkludi tahlita ta' xi sintomi minn dawn li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, infafet fuq ix-xofftejn, l-għajnejn jew il-ħalq, qxur fil-ġilda, deni għoli, sintomi donnhom tal-influwenza, gheqiedi limfatiċi minfuhin (nekrolizi epidermali tossika [toxic epidermal necrolysis - TEN]). *Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tingħata stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).*

Effetti sekondarji possibbli ohrajn

Effetti sekondarji ohra jinkludu dawn li ġejjin elenkati hawn taht. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni)

- Gheja, ġilda pallida (sinjal potenzjali ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm, anemija)
- Uġiġħ fil-grizmejn, imnieher inxxi, deni (sinjali ta' infezzjoni tal-passaġġ respiratorju)
- Uġiġħ waqt li tghaddi l-awrina u awrina frekwenti (sinjali ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- Aptit imnaqqas
- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament jew sturdament hafif
- Dispnea (qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tiehu n-nifs)

- Soghla
- Dardir (thossok trid tirremetti)
- Dijarea
- Rimettar
- Stitikezza
- Uġiġh addominali (fiż-żaqq)
- Stomatite (feriti fil-ħalq b'infjammazzjoni tal-ħanek)
- Dispepsja (taqlib fl-istonku, indigestjoni, ħruq ta' stonku)
- Alopeċja (telf ta' xagħar jew xagħar jirraq)
- Raxx
- Prurite (ħakk)
- Uġiġh fid-dahar
- Għeja kbira (għeja)
- Edima periferali (idejn, għekiesi jew saqajn minfuhin)
- Piressija (deni)
- Astenja (dgħufija)

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni*)

- Uġiġh fl-addome, dardir, rimettar u dijarea (sinjali ta' gastroenterite, li hija infezzjoni tal-passaġġ gastrointestinali)
- Tnaqqis fil-livell ta' kalċju fid-demem, li xi kultant jista' jwassal għal bughawwiġ
- Tnaqqis fil-livell ta' phosphate fid-demem
- Vertigo (thoss kollox idur bik)
- Għajnejn idemmghu
- Għajnejn xotti
- Tnaqqis fil-livell ta' potassju fid-demem, li jista' jwassal għal tfixkil fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb
- Disgewżja (togħma stramba fil-ħalq)
- Ġilda xotta
- Eritema (il-ġilda tiħmar)
- Vitiligo (telf tal-kulur tal-ġilda fi rqajja')
- Uġiġh orofaringeali (uġiġh fil-grizmejn)
- Ħalq xott
- Riżultat ta' test tad-demem tal-kliwi mhux normali (livell għoli ta' kreatinina fid-demem)

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000 persuna*)

- Reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek jew irqajja' ħomor fuq il-ġilda li jistgħu jidhru qishom bersall jew "bullseye" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki ħomor aktar ċari (eritema multiformi).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kisqali

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Spizerija: Ahžen fi frigġ (2°C – 8°C) għal sa 10 xhur.

Pazjent: Ahžen f'temperatura taħt 25°C għal sa xahrejn. Ahžen fil-pakkett oriġinali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk ikun hemm xi sinjali ta' tbaġġbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kiskali

- Is-sustanza attiva hi ribociclib. Kull pillola miksija b'rita fiha fibociclib succinate ekwivalenti għal 200 mg ribociclib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose; crospovidone tip A; hydroxypropylcellulose sostitwit b'mod baxx; manjeżju stearate; colloidal anhydrous silica.
Materjali tal-kisja: iron oxide iswed (E172); iron oxide aħmar (E172); soya lecithin (E322) (ara "Kiskali fih il-leċitina tas-soja" fis-sezzjoni 2); polyvinyl alcohol (partially hydrolysed); talc; titanium dioxide (E171); xanthan gum.

Kif jidher Kiskali u l-kontenut tal-pakkett

Kiskali huwa fornut bħala pilloli miksija b'rita f'folji.

Il-pilloli miksija b'rita huma ta' lewn vjola ċari fil-griż, mingħajr sinjal imnaqqax, tondi, imnaqqxa b'"RIC" fuq naħa u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin: Pakketti li fihom 21, 42 jew 63 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 63 (3 pakketti ta' 21), 126 (3 pakketti ta' 42) jew 189 (3 pakketti ta' 63) pillola miksija b'rita.

Il-pakketti ta' Kiskali fihom 63 pillola maħsuba sabiex jintużaw minn pazjenti li qed jiehdu d-doża ta' ribociclib kuljum ta' 600 mg (3 pilloli darba kuljum).

Il-pakketti ta' Kiskali fihom 42 pillola maħsuba sabiex jintużaw minn pazjenti li qed jiehdu d-doża ta' ribociclib kuljum ta' 400 mg (2 pilloli darba kuljum).

Il-pakketti ta' Kiskali fihom 21 pillola maħsuba sabiex jintużaw minn pazjenti li qed jiehdu l-anqas doża ta' ribociclib kuljum ta' 200 mg (pillola 1 darba kuljum).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>