ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 0,344 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

De cor violeta acinzentado claro, sem ranhura, redondo, com bordos biselados curvos (diâmetro aproximado: 11,1 mm), com gravação “RIC” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama precoce

Kisqali em combinação com um inibidor da aromatase é indicado para o tratamento adjuvante de doentes com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo com elevado risco de recorrência (ver secção 5.1 para critérios de seleção).

Em mulheres pré ou peri-menopáusicas, ou em homens, o inibidor da aromatase deve ser combinado com um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

Cancro da mama avançado ou metastático

Kisqali é indicado para o tratamento de mulheres com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com HR-positivo,HER2–negativo em associação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant como terapêutica inicial de base endócrina, ou em mulheres que receberam terapêutica endócrina prévia.

Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista LHRH.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Kisqali deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de tratamentos anticancerígenos.

Testagem HR-positivo, HER2-negativo

A seleção de doentes para o tratamento com Kisqali com base na expressão tumoral de HR e HER2, deve ser avaliada através de um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE, com a finalidade pretendida. Se o DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste validado alternativo.

Posologia

Cancro da mama precoce
A dose recomendada é de 400 mg (dois comprimidos revestidos por película de 200 mg) de ribociclib uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento, perfazendo um ciclo completo de 28 dias. Em doentes com canco da mama precoce, Kisqali deve ser tomado até completar 3 anos de tratamento ou até ocorrer recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.

Quando Kisqali é utilizado em associação com um inibidor da aromatase (IA), o IA deve ser tomado por via oral uma vez por dia continuamente ao longo do ciclo de 28-dias. Para mais informação consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do IA.

Em mulheres pré ou peri-menopáusicas, ou em homens, o inibidor da aromatase deve ser combinado com um agonista da LHRH.

Cancro da mama avançado ou metastático
A dose recomendada é de 600 mg (três comprimidos revestidos por película de 200 mg) de ribociclib uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento, perfazendo um ciclo completo de 28 dias. Em doentes com cancro da mama avançado ou metastático, o tratamento deve ser mantido enquanto o doente tiver benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Quando Kisqali é utilizado em associação com um IA, o IA deve ser tomado por via oral uma vez por dia continuamente ao longo do ciclo de 28 dias. Para mais informação consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do IA.

Quando Kisqali é utilizado em associação com fulvestrant, o fulvestrant é administrado por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês daí em diante. Para mais informação consultar o RCM de fulvestrant.

O tratamento de mulheres pré- e peri-menopáusicas com as associações aprovadas para Kisqali deve também incluir um agonista LHRH de acordo com a prática clínica local.

Modificações de dose
A gestão de reações adversas graves ou intoleráveis (RA) pode necessitar de interrupção, redução ou descontinuação temporária de Kisqali. Se for necessária redução de dose, as normas orientadoras para redução estão incluídas na Tabela 1.

Tabela 1 Diretrizes recomendadas para modificação de dose

	Kisqali	
	Dose	Número de comprimidos de 200 mg
Cancro da mama precoce		
Dose inicial	400 mg/dia	2
Redução de dose	200 mg*/dia	1
Cancro da mama avançado ou metastático		
Dose inicial Primeira redução de dose Segunda redução de dose	600 mg/dia 400 mg/dia 200 mg*/dia	3 2 1
* Se for necessária redução abaixo de 200 mg/dia, o tratamento deve ser definitivamente descontinuado.		

As Tabelas 2, 3, 4, 5 e 6 resumem as recomendações de interrupção, redução ou descontinuação de Kisqali na gestão de RA específicas. A avaliação clínica do médico assistente deve ser a base do plano de gestão para cada doente com base na avaliação do benefício/risco individual (ver secção 4.4).

Deve ser realizado hemograma completo antes do início de tratamento. Após iniciar o tratamento com Kisqali deve ser realizado hemograma completo de 2 em 2 semanas durante os 2 primeiros ciclos, no princípio de cada um dos 4 ciclos seguintes, posteriormente conforme clinicamente indicado.

Tabela 2 Diretrizes para gestão e modificação da dose – Neutropenia

	Grau 1 ou 2* (ANC 1000/mm^3 - ≤LIN)	**Grau 3*** (ANC 500 - <1000/mm^3)	**Grau 3* neutropenia febril****	**Grau 4*** (ANC <500/mm^3)
Neutropenia	Não é necessário ajuste de dose	Interromper a dose até recuperação para grau ≤2. Reiniciar Kisqali com o mesmo nível de dose. Se ocorrer toxicidade de Grau 3: interromper a dose até recuperação para grau ≤2, depois reiniciar Kisqali e reduzir 1 nível de dose.	Interromper a dose até recuperação para grau ≤2. Reiniciar Kisqali e reduzir 1 nível de dose.	Interromper a dose até recuperação para grau ≤2. Reiniciar Kisqali e reduzir 1 nível de dose.
* Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (*CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ** Neutropenia de Grau 3 apenas com febre>38,3°C (ou 38°C ou mais por mais de uma hora e/ou infeção concomitante) ANC = número absoluto de neutrófilos; LIN = limite inferior do normal				

Devem ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Após iniciar o tratamento os testes de função hepática devem ser realizados de 2 em 2 semanas durante os 2 primeiros ciclos, no início de cada um dos 4 ciclos seguintes, posteriormente conforme clinicamente indicado. Se forem observadas anomalias de grau ≥2 recomenda-se monitorização mais frequente.

Tabela 3 Gestão e modificação de dose – Toxicidade hepatobiliar

<table>
<tr><th></th><th>Grau 1*
(> LSN – 3 x LSN)</th><th>Grau 2*
(>3 a 5 x LSN)</th><th>Grau 3*
(>5 a 20 x LSN)</th><th>Grau 4*
(>20 x LSN)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Elevações da AST e/ou ALT face ao valor inicial**, sem aumento da bilirrubina total mais de 2 x LSN</td><td rowspan="2">Não é necessário ajuste de dose.</td><td>Valor inicial grau <2:
Interromper a dose até recuperação para ≤ grau antes do início do tratamento, depois reiniciar Kisqali com o mesmo nível de dose.
Se voltar a ocorrer grau 2, reiniciar Kisqali com o nível de dose mais baixo seguinte.</td><td rowspan="2">Interromper a dose de Kisqali até recuperação para ≤ grau de antes do início do tratamento, depois reiniciar com o nível de dose mais baixo seguinte.
Se voltar a ocorrer grau 3, descontinuar Kisqali.</td><td rowspan="2">Descontinuar Kisqali.</td></tr>
<tr><td>Valor inicial em grau = 2:
Não interromper a dose.</td></tr>
<tr><td>As elevações combinadas nas AST e/ou ALT juntamente com aumento da bilirrubina total, na ausência de colestase</td><td colspan="4">Se os doentes desenvolverem ALT e/ou AST>3x LSN juntamente com bilirrubina total >2x LSN independentemente do grau antes do início do tratamento, descontinuar Kisqali.</td></tr>
<tr><td colspan="5">* Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)
** Valor inicial = antes do início do tratamento
LSN = limite superior do normal</td></tr>
</table>

Deve realizar-se ECG antes de iniciar o tratamento com Kisqali a todos os doentes.

O tratamento com Kisqali só deve ser iniciado em doentes com valores QTcF inferiores a 450 msec. Após iniciar o tratamento, deve ser repetido ECG aproximadamente no dia 14 do primeiro ciclo, depois conforme clinicamente indicado.

Em caso de prolongamento de QTcF durante o tratamento, recomenda-se a realização mais frequente de ECG em doentes com cancro da mama precoce e cancro da mama avançado ou metastático.

Tabela 4 Modificação da dose e gestão – Prolongamento de QT

Prolongamento QTcF*	**Cancro da mama precoce**	**Cancro da mama avançado ou metastático**
>480 msec e ≤500 msec	Interrupção de dose de Kisqali até QTcF voltar para <481 msec.	
	Retomar com o mesmo nível de dose.	Reduzir para o nível de dose mais baixo seguinte.
	Se QTcF ≥481 msec se repetir, interrompa o tratamento com Kisqali até QTcF voltar para <481 msec, depois retome com o nível de dose mais baixo seguinte.	
>500 msec	Interrupção de dose de Kisqali até QTcF voltar para <481 msec, depois retomar o nível de dose inferior seguinte. Se QTcF >500 msec se repetir, descontinue Kisqali.	
Se o intervalo QTcF for superior a 500 msec ou se ocorrer uma alteração superior a 60 msec face ao valor inicial associada a *torsade de pointes* ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de arritmia grave, descontinuar permanentemente Kisqali.		
Nota: Se forem necessárias reduções de dose adicionais na dose de 200 mg, Kisqali deve ser descontinuado. *QTcF = intervalo QT corrigido pela fórmula de Fridericia.		

Tabela 5 Modificação de dose e gestão – DPI/pneumonite

	Grau 1* (assintomática)	**Grau 2*** (sintomática)	**Grau 3 ou 4*** (grave)
DPI/pneumonite	Não é necessário ajuste de dose. Iniciar terapêutica médica adequada e monitorizar conforme clinicamente indicado.	Interrupção de dose até recuperação para grau ≤1, depois reiniciar Kisqali com o nível de dose mais baixo seguinte**.	Descontinuar Kisqali
***** Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ****Deve realizar-se uma avaliação individualizada do benefício-risco quando se considerar reiniciar Kisqali DPI = doença pulmonar intersticial			

Tabela 6 Modificação de dose e gestão – Outras toxicidades*

Outras toxicidades	**Grau 1 ou 2****	**Grau 3****	**Grau 4****
	Não é necessário ajuste de dose. Iniciar terapêutica médica adequada e monitorizar conforme clinicamente indicado.	Interrupção de dose até recuperação para grau ≤1, depois reiniciar Kisqali com o mesmo nível de dose. Se repetir Grau 3, reiniciar Kisqali com o nível de dose mais baixo seguinte.	Descontinuar Kisqali.
* Excluindo neutropenia, hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e DPI/pneumonite. ** Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (*CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events*)			

Consulte o RCM do IA, fulvestrant ou agonista LHRH em coadministração para instruções de modificação de dose e outra informação de segurança relevante em caso de toxicidade.

Modificação de dose para utilização de Kisqali com inibidores potentes da CYP3A4
A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 deve ser evitada e deve ser considerado um medicamento concomitante alternativo com menor potencial de inibição da CYP3A4. Se os doentes tiverem de receber um inibidor potente da CYP3A4 concomitantemente com ribociclib, a dose de Kisqali deve ser reduzida (ver secção 4.5).

Em doentes a tomar 600 mg de ribociclib por dia e em que o início da coadministração de um inibidor forte da CYP3A4 não possa ser evitado, a dose deve ser reduzida para 400 mg.

Em doentes a tomar 400 mg de ribociclib por dia e em que o início da coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não possa ser evitado, a dose deve ainda ser reduzida para 200 mg.

Em doentes que tenham tido a dose reduzida para 200 mg de ribociclib por dia e em que o início da coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não possa ser evitado, o tratamento com Kisqali deve ser interrompido.

Devido à variabilidade entre doentes, os ajustes de dose recomendados podem não ser ótimos para todos os doentes, pelo que se recomenda uma monitorização cuidadosa dos sinais de toxicidade. Se o inibidor potente for descontinuado, a dose de Kisqali deve ser alterada para a dose utilizada antes do início do inibidor potente da CYP3A4 após pelo menos 5 semividas do inibidor potente da CYP3A4 (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Populações especiais
Compromisso renal
Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se uma dose inicial de 200 mg em doentes com compromisso renal grave. Kisqali não foi estudado em doentes com cancro da mama com compromisso renal grave (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste de dose em doentes com cancro da mama precoce com compromisso hepático (ver secção 5.2). Em doentes com cancro da mama avançado ou metastático, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child-Pugh* classe A), doentes com compromisso hepático moderado (*Child-Pugh* classe B) e compromisso hepático grave (*Child-Pugh* classe C) podem ter aumento (inferior a 2 vezes) de exposição a ribociclib e a dose inicial de 400 mg de Kisqali uma vez por dia é recomendada (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Kisqali em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos
Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Modo de administração

Kisqali deve ser tomado por via oral uma vez por dia com ou sem alimentos (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora do dia, de preferência de manhã. Se o doente vomitar depois de tomar a dose ou se esqueceu de tomar uma dose, não deve tomar uma dose adicional nesse dia. A próxima dose programada deve ser tomada à hora habitual. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de serem ingeridos. Nenhum comprimido deve ser ingerido se estiver partido, rachado ou se não estiver intacto.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a amendoim, soja ou qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença visceral crítica

A eficácia e a segurança de ribociclib não foram estudadas em doentes com doença visceral crítica.

Neutropenia

Com base na gravidade da neutropenia, o tratamento com Kisqali pode ter de ser interrompido, reduzido ou descontinuado conforme descrito na Tabela 2 (ver secções 4.2 e 4.8).

Toxicidade hepatobiliar

Devem ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Após iniciar o tratamento, a função hepática deve ser monitorizada (ver secções 4.2 e 4.8).

Com base na gravidade da elevação das transaminases, o tratamento com Kisqali pode ter de ser interrompido, reduzido ou descontinuado conforme descrito na Tabela 3 (ver secções 4.2 e 4.8). Não foram estabelecidas recomendações para doentes com elevações da AST/ALT Grau ≥ 3 antes do início do tratamento.

Prolongamento do intervalo QT

A utilização de Kisqali deve ser evitada em doentes que já tenham ou estejam em risco de desenvolver prolongamento do intervalo QTc. Incluindo doentes:

- com síndrome do QT longo;
- com doença cardíaca significativa ou não controlada, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias;
- com alterações eletrolíticas.

A utilização de Kisqali com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc e/ou inibidores potentes da CYP3A4 deve ser evitado uma vez que pode conduzir a um prolongamento do intervalo QTcF clinicamente significativo (ver secções 4.2, 4.5 e 5.1). Se a co-administração de Kisqali com um inibidor potente da CYP3A4 não puder ser evitado, a dose de Kisqali deve ser modificada conforme descrito na secção 4.2.

Com base nos resultados do estudo E2301 (MONALEESA-7), não se recomenda a utilização de Kisqali em associação com tamoxifeno (ver secções 4.8 e 5.1)

Cancro da mama precoce
No estudo O12301C (NATALEE), observou-se um aumento do intervalo QTcF de >60 msec face ao inicial em 19 (0,8%) dos doentes a receber Kisqali em associação com IA.

Deve ser realizado ECG antes do início do tratamento. O tratamento com Kisqali deve ser iniciado apenas em doentes com valores QTcF inferiores a 450 msec. Deve ser repetido ECG aproximadamente no dia 14 do primeiro ciclo, depois conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes com cancro da mama precoce deve ser realizada monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos (incluindo potássio, cálcio, fósforo e magnésio) antes de iniciar o tratamento, no princípio dos primeiros 6 ciclos e depois conforme clinicamente indicado. Qualquer alteração deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Kisqali e durante o tratamento com Kisqali.

Com base no prolongamento do intervalo QT observado durante o tratamento, o tratamento com Kisqali pode ter de ser interrompido, reduzido ou descontinuado conforme descrito na Tabela 4 (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Cancro da mama avançado ou metastático
No estudo E2301 (MONALEESA-7), observou-se um prolongamento do intervalo QTcF de >60 msec face ao inicial em 14/87 (16,1%) dos doentes a receber Kisqali em associação com tamoxifeno e em 18/245 (7,3%) dos doentes a receber Kisqali com um inibidor da aromatase não esteroide (IANE).

Deve ser realizado ECG antes do início do tratamento. O tratamento com Kisqali deve ser iniciado apenas em doentes com valores QTcF inferiores a 450 msec. Deve ser repetido ECG aproximadamente no dia 14 do primeiro ciclo, depois conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes com cancro da mama avançado ou metastático, deve ser realizada monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos (incluindo potássio, cálcio, fósforo e magnésio) antes de iniciar o tratamento, no princípio dos primeiros 6 ciclos e depois conforme clinicamente indicado. Qualquer alteração deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Kisqali e durante o tratamento com Kisqali.

Com base no prolongamento do intervalo QT observado durante o tratamento, o tratamento com Kisqali pode ter de ser interrompido, reduzido ou descontinuado conforme descrito na Tabela 4 (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Reações cutâneas graves

Foi notificada necrólise epidérmica tóxica (NET) com o tratamento com Kisqali. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações cutâneas graves (por ex. erupção cutânea generalizada progressiva com bolhas ou lesões na mucosa) Kisqali deve ser descontinuado de imediato.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite foi notificada com Kisqali. Os doentes devem ser monitorizados em relação a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite que podem incluir hipoxia, tosse e dispneia e as modificações de dose devem ser geridas de acordo com a Tabela 5 (ver secção 4.2).

Com base na gravidade da DPI/pneumonite, que pode ser fatal, pode ser necessário interrupção, redução ou descontinuação da dose de Kisqali como descrito na Tabela 5 (ver secção 4.2).

Aumento da creatinina no sangue

Ribociclib pode causar o aumento da creatinina no sangue enquanto inibidor dos transportadores renais, transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2) e proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1), que estão envolvidos na secreção ativa de creatinina a partir dos túbulos proximais (ver secção 4.5). Em caso de aumento da creatinina no sangue durante o tratamento, recomenda-se a realização de avaliação adicional da função renal para excluir o compromisso renal.

Substratos da CYP3A4

Ribociclib é um inibidor potente da CYP3A4 na dose de 600 mg e um inibidor moderado da CYP3A4 na dose de 400 mg. Assim, o ribociclib pode interagir com medicamentos que são metabolizados através da CYP3A4, o que pode levar a um aumento das concentrações séricas de substratos da CYP3A4 (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução em caso de utilização concomitante com substratos da CYP3A4 sensíveis com uma margem terapêutica estreita e deve ser consultado o RCM do outro produto em relação às recomendações relativas à coadministração com inibidores da CYP3A4.

Compromisso renal

A dose inicial de 200 mg recomendada para doentes com compromisso renal grave é estimada para resultar aproximadamente numa exposição 45% mais baixa em comparação com a dose inicial padrão de 600 mg no cancro da mama avançado ou metastático em doentes com função renal normal. A eficácia a esta dose inicial não foi estudada. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave, com monitorização apertada dos sinais de toxicidade (ver secções 4.2 e 5.2).

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método de contraceção efetivo enquanto estiverem a tomar Kisqali e durante pelo menos 21 dias após a última dose (ver secção 4.6).

Lecitina de soja

Kisqali contém lecitina de soja. Os doentes que têm hipersensibilidade a amendoim ou soja não devem tomar Kisqali (ver secção 4.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ribociclib

Ribociclib é principalmente metabolizado pela CYP3A4. Assim, os medicamentos que possam influenciar a atividade da enzima CYP3A4 podem alterar a farmacocinética de ribociclib. A co-administração do inibidor potente da CYP3A4 ritonavir (100 mg duas vezes por dia durante 14 dias) com uma dose única de 400 mg de ribociclib aumentou a exposição de ribociclib (AUC_{inf}) e o pico de concentração (C_{max}) em indivíduos saudáveis 3,2 e 1,7 vezes, respetivamente, relativamente a uma dose única de 400 mg de ribociclib administrada isoladamente. As C_{max} e AUC_{last} para LEQ803 (um metabolito proeminente de ribociclib representando menos de 10% da exposição do composto original) diminuíram 96% e 98%, respetivamente. As simulações farmacocinéticas de base fisiológica (PBPK) com coadministração de ritonavir (100 mg duas vezes por dia) estimaram que a C_{max} no estado estacionário e a AUC_{0-24h} de ribociclib (400 mg uma vez por dia) aumentaram em 1,5 e 1,8 vezes, respetivamente.

Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 incluindo, mas não limitado a: claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo e voriconazol (ver secção 4.4). Em alternativa devem ser considerados medicamentos concomitantes com menor potencial para inibir CYP3A4 e devem ser monitorizadas as Reações Adversas (RA) relacionadas com ribociclib nos doentes (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Se a coadministração de Kisqali com um inibidor potente da CYP3A4 não puder ser evitada, a dose de Kisqali deve ser alterada conforme descrito na secção 4.2. Contudo, não existem dados clínicos com estes ajustes de dose. Devido à variabilidade entre os doentes, os ajustes de dose recomendados podem não ser ideais em todos os doentes, assim é recomendada uma monitorização cuidadosa das RA relacionadas com ribociclib. Em caso de toxicidade relacionada com ribociclib, a dose deve ser modificada ou o tratamento deve ser interrompido até resolução da toxicidade (ver secções 4.2 e 5.2). Se o inibidor potente da CYP3A4 for descontinuado, e após pelo menos 5 semividas do inibidor da CYP3A4 (consultar o RCM do inibidor da CYP3A4 em questão), deve ser reiniciada a administração de Kisqali com a dose utilizada antes de iniciar o inibidor potente da CYP3A4.

Simulações PBPK sugeriram que para uma dose de 600 mg de ribociclib, um inibidor moderado da CYP3A4 (eritromicina) pode aumentar a C_{max} de ribociclib em estado estacionário e a AUC 1,1 vezes e 1,1 vezes, respetivamente. As simulações PBPK sugeriram que um inibidor moderado da CYP3A4 pode aumentar a C_{max} e AUC de ribociclib 400 mg no estado estacionário em 1,1 e 1,2 vezes, respetivamente. O efeito previsto de uma dose diária de 200 mg foi um aumento de 1,3 e 1,5 vezes no

estado estacionário da C_{max} e AUC, respetivamente. Não são necessários ajustes de dose de ribociclib no início do tratamento com com inibidores fracos ou moderados da CYP3A4. Contudo, recomenda-se a monitorização de RA relacionadas com ribociclib.

Os doentes devem ser aconselhados a evitar toranja ou sumo de toranja. Estes são conhecidos inibidores das enzimas do citocromo CYP3A4 e podem aumentar a exposição a ribociclib.

Substâncias que podem reduzir as concentrações plasmáticas de ribociclib

A coadministração do indutor potente da CYP3A4 rifampicina (600 mg por dia durante 14 dias) com uma dose única de 600 mg de ribociclib reduziu a AUC_{inf} e C_{max} de ribociclib em 89% e 81%, respetivamente, relativamente a uma dose única de 600 mg de ribociclib administrada isoladamente em indivíduos saudáveis. A C_{max} de LEQ803 aumentou 1,7 vezes e AUC_{inf} diminuiu 27%, respetivamente. A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 pode portanto levar a uma diminuição da exposição e consequentemente a um risco de falta de eficácia. Deve ser evitada a utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 incluindo, mas não limitado a, fenitoína, rifampicina, carbamazepina e hipericão *(Hypericum perforatum)*. Em alternativa deve ser considerado um medicamento concomitante sem potencial indutor ou com potencial mínimo indutor da CYP3A4.

O efeito de um indutor moderado da CYP3A4 sobre a exposição do ribocliclib não foi estudado. Simulações PBPK sugeriram que um indutor moderado da CYP3A4 (efavirenz) pode diminuir a C_{max} e ribociclib no estado estacionário e a AUC em 55% e 74%, respetivamente, numa dose de ribociclib de 400 mg, e em 52% e 71%, respetivamente, numa dose de ribociclib de 600 mg. A utilização concomitante de indutores moderados da CYP3A4 pode portanto conduzir a um decréscimo da exposição e consequentemente a risco de compromisso de eficácia, particularmente em doentes tratados com ribociclib a 400 mg ou 200 mg uma vez por dia.

Substâncias que podem ter as concentrações plasmáticas alteradas por Kisqali

Ribociclib é um inibidor moderado a potente da CYP3A4 e pode interagir com substratos que são metabolizados via CYP3A4, o que pode conduzir a aumento das concentrações séricas do medicamento utilizado concomitantemente.

A coadministração de midazolam (substrato da CYP3A4) com doses múltiplas de Kisqali (400 mg) aumentou a exposição de midazolam em 280% (3,80 vezes) em indivíduos saudáveis, comparativamente com administração de midazolam isoladamente. Simulações PBPK sugerem que Kisqali administrado na dose de 600 mg deverá aumentar a AUC de midazolam em 5,2 vezes. Assim, em general, quando ribociclib é coadministrado com outros medicamentos, deve ser consultado o RCM do outro medicamento para as recomendações relativamente a coadministração com inibidores da CYP3A4. Recomenda-se precaução em caso de utilização concomitante com substratos da CYP3A4 sensíveis com uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.4). A dose de um substrato da CYP3A4 sensível com uma margem terapêutica estreita, incluindo mas não limitado a alfentanilo, ciclosporina, everolímus, fentanilo, sirolímus e tacrolímus, pode necessitar de ser reduzido uma vez que ribociclib pode aumentar a sua exposição.

A administração concomitante de ribociclib com os seguintes substratos da CYP3A4 deve ser evitada: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam.

A coadministração de cafeína (substrato da CYP1A2) com doses múltiplas de Kisqali (400 mg) aumentou a exposição de cafeína em 20% (1,20 vezes) em indivíduos saudáveis, comparativamente com a administração de cafeína isoladamente. Com a dose clinicamente relevante de 600 mg, as simulações utilizando modelos PBPK prevê-se apenas efeitos inibitórios fracos de ribociclib sobre substratos da CYP1A2 (aumento <2 vezes na AUC).

Substâncias que são substratos de transportadores

Avaliações *in vitro* indicaram que ribociclib tem potencial para inibir as atividades dos transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1 OCT2, MATE1 e BSEP. Recomenda-se precaução e monitorização da toxicidade durante o tratamento concomitante com substratos sensíveis destes transportadores que exibem uma margem terapêutica estreita, incluindo mas não limitado a digoxina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e metformina.

Interações com alimentos

Kisqali pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secções 4.2 e 5.2).

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

Ribociclib demonstra elevada solubilidade com pH 4.5 ou inferior em meio bio-relevante (com pH 5.0 e 6.5). A coadministração de ribociclib com medicamentos que aumentem o pH gástrico não foi avaliada em estudo clínico; contudo, não se observou alteração na absorção de ribociclib nas análises farmacocinética da população e na farmacocinética não comportamental.

Interação medicamentosa entre ribociclib e letrozol

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama e a análise farmacocinética da população indicaram não existir interação medicamentosa entre ribociclib e letrozol após coadministração destes medicamentos.

Interação medicamentosa entre ribociclib e anastrozol

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama indicaram não existir interação medicamentosa clinicamente relevante entre ribociclib e anastrozol após coadministração destes medicamentos.

Interação medicamentosa entre ribociclib e fulvestrant

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama indicaram não existir efeitos clinicamente relevantes do fulvestrant na exposição ao ribociclib após coadministração destes medicamentos.

Interação medicamentosa entre ribociclib e tamoxifeno

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama indicaram que a exposição ao tamoxifeno aumentou aproximadamente duas vezes após coadministração de ribociclib e tamoxifeno.

Interação medicamentosa entre ribociclib e contracetivos orais.

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa entre ribociclib e contracetivos orais (ver secção 4.6).

Interações previstas

Medicamentos antiarrítmicos e outros medicamentos que podem prolongar o intervalo QT
A coadministração de Kisqali com medicamentos com potencial conhecido para prolongar o intervalo QT tais como medicamentos antiarrítmicos (incluindo, mas não limitado a, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol), e outros medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (incluindo, mas não limitado a, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil, pimozid e ondansetron via intravenosa) deve ser evitada. (ver secção 4.4). Também não se recomenda a utilização de Kisqali em associação com tamoxifeno (ver secções 4.1, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

O estado da gravidez deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Kisqali.

As mulheres com potencial para engravidar que estejam a receber Kisqali devem utilizar contraceção efetiva (por ex. contraceção de dupla-barreira) durante a terapêutica e durante pelo menos 21 dias após terminar o tratamento com Kisqali.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Com base em resultados em animais, ribociclib pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). Kisqali não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos.

Amamentação

Desconhece-se se ribociclib está presente no leite humano. Não existem dados sobre os efeitos de ribociclib no lactente ou sobre os efeitos de ribociclib na produção de leite. Ribociclib e os seus metabolitos foram excretados para o leite de ratos fêmeas lactantes. Doentes a receber Kisqali não devem amamentar durante pelo menos 21 dias após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de ribociclib na fertilidade. Com base em estudos em animais, ribociclib pode comprometer a fertilidade em homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Kisqali pode ter efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a ter precaução a conduzir ou utilizar máquinas caso sintam fadiga, tonturas ou vertigens durante o tratamento com Kisqali (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Cancro da mama precoce
As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes (notificadas com uma frequência de ≥20%) no conjunto de dados para as quais a frequência para Kisqali em associação com um inibidor da aromatase (IA) excede a frequência para o IA isoladamente foram neutropenia, infeções, náuseas, cefaleias, fadiga, leucopenia e provas de função hepática alteradas.

As RAM de grau 3/4 mais frequentes (notificadas com uma frequência ≥2%) no conjunto de dados para os quais a frequência para Kisqali em associação com IA excede a frequência para o IA isoladamente foram neutropenia, provas da função hepática alteradas e leucopenia.

A redução de dose devida a acontecimentos adversos, independentemente da causalidade, ocorreu em 22,8% dos doentes a receber Kisqali em associação com IA nos estudos clínicos de fase III. Foi notificada descontinuação permanente em 19,7% dos doentes a receber Kisqali em associação com IA no estudo clínico de fase III.

Cancro da mama avançado ou metastático
As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes (notificadas com uma frequência de ≥20%) no conjunto de dados agrupados para as quais a frequência de Kisqali mais qualquer associação excede a frequência de placebo mais qualquer associação foram neutropenia, infeções, náuseas, fadiga, diarreia, leucopenia, vómitos, cefaleias, obstipação, alopecia, tosse, erupção cutânea, dor nas costas, anemia e testes de função hepática alterados.

As RAM de grau 3/4 mais frequentes (notificadas com uma frequência >2%) no conjunto de dados agrupados, para as quais a frequência com Kisqali mais qualquer associação excede a frequência com placebo mais qualquer associação, foram neutropenia, leucopenia, testes de função hepática alterados, linfopenia, infeções, dor nas costas, anemia, fadiga, hipofosfatemia e vómitos.

Ocorreu redução de dose devida a acontecimentos adversos, independentemente da causalidade em 39,5% dos doentes a receber Kisqali nos estudos clínicos de fase III independentemente da associação. Foi notificada descontinuação permanente em 8,7% dos doentes a receber Kisqali e qualquer associação nos estudos clínicos de fase III.

Lista em tabela das reações adversas

Cancro da mama precoce
A avaliação de segurança global de Kisqali é baseada no conjunto de dados agrupados de 2 525 doentes que receberam Kisqali em associação com IA e que foram incluídos no estudo clínico de fase III aberto, aleatorizado NATALEE.

A duração mediana de exposição ao ribociclib ao longo do estudo foi de 33,0 meses, com 69,4% dos doentes expostos durante >24 meses, e 42,8% dos doentes completaram o regime de tratamento de 36-meses de com ribociclib.

Cancro da mama avançado ou metastático
A avaliação da segurança global de Kisqali é baseada no conjunto de dados agrupados de 1065 doentes que receberam Kisqali em associação com terapêutica endócrina (N=582 em associação com um inibidor da aromatase e N=483 em associação com fulvestrant) e que foram incluídos nos estudos clínicos de fase III controlados por placebo, aleatorizados com dupla ocultação MONALEESA-2, MONALEESA-7 subgrupo IANE e MONALEESA-3.
A duração mediana de exposição ao tratamento em estudo no conjunto de dados agrupados dos estudos de fase III foi 19,2 meses, com 61,7% dos doentes expostos ≥12 meses.

As RAM dos estudos clínicos de fase III (Tabela 7) em doentes com cancro da mama precoce e doentes com cancro da mama avançado ou metastático estão enumeradas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na convenção seguinte (CIOMS III): muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1000, <1/100); raros (≥1/10 000, <1/1000); muito raros (<1/10 000) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7 Reações adversas medicamentosas notificadas nos estudos clínicos de fase III e durante a experiência pós-comercialização

Frequência	**Doentes com cancro da mama precoce com início de dose de 400 mg ribociclib**	**Doentes com cancro da mama avançado pu metastático com inicio de dose de 600 mg ribociclib**
Infeções e infestações		
Muito frequentes	Infeções[1]	Infeções[1]
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	Neutropenia, leucopenia	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia
Frequentes	Anemia, trombocitopenia, linfopenia	Trombocitopenia, neutropenia febril
Pouco frequentes	Neutropenia febril	-
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes	-	Diminuição do apetite
Frequentes	Hipocalcemia, hipocaliemia, diminuição do apetite	Hipocalcemia, hipocaliemia, hipofosfatemia
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	Cefaleia	Cefaleia, tonturas
Frequentes	Tonturas	Vertigens
Afeções oculares		
Frequentes	-	Aumento de lacrimejo, olho seco
Cardiopatias		
Frequentes	-	Síncope
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes	Tosse	Dispneia, tosse
Frequentes	Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Náuseas, diarreia, obstipação, dor abdominal[2]	Náuseas, diarreia, vómitos, obstipação, dor abdominal[2], estomatite, dispepsia
Frequentes	Vómitos, estomatite[3]	Disgeusia
Afeções hepatobiliares		
Frequentes	Hepatotoxicidade[4]	Hepatotoxicidade[4]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	Alopecia	Alopecia, erupção cutânea[5], prurido
Frequentes	Eritema[5], prurido	Pele seca, eritema, vitiligo
Raros	-	Eritema multiforme
Desconhecido	-	Necrólise epidérmica tóxica (NET)
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Muito frequentes	-	Dor nas costas
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	Fadiga, edema periférico, pirexia	Fadiga, edema periférico, pirexia, astenia
Frequentes	Edema periférico, dor orofaríngea	Dor orofaríngea, boca seca

Exames complementares de diagnóstico		
Muito frequentes	Testes de função hepática alterados[6]	Testes de função hepática alterados[6]
Frequentes	Creatinina sérica elevada, eletrocardiograma com prolongamento de QT	Creatinina sérica elevada, eletrocardiograma com prolongamento de QT

[1] Infeções: infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório, gastroenterite (apenas em doentes com cancro da mama avançado ou metastático), sépsis (<1% apenas em doentes com cancro da mama avançado ou metastático).
[2] Dor abdominal: dor abdominal, dor abdominal superior.
[3] Estomatite para cancro da mama precoce inclui: estomatite, mucosite.
[4] Hepatotoxicidade: citólise hepática, lesão hepatocelular (apenas em doentes com cancro da mama avançado ou metastático), lesão hepática induzida por medicamentos (<1% em doentes com cancro da mama precoce e em doentes com cancro da mama avançado ou metastático), hepatotoxicidade, insuficiência hepática (apenas em doentes com cancro da mama avançado ou metastático), hepatite autoimune (caso único em doente com cancro da mama precoce e caso único em doente com cancro da mama avançado ou metastático).
[5] Erupção cutânea: erupção cutânea, maculopapular, erupção cutânea pruriginosa.
[6] Provas de função hepática alteradas: ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina sérica aumentada.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia
No estudo de fase III em doentes com cancro da mama precoce, neutropenia foi a reação adversa mais frequentemente notificada (62,5%) e foi notificada uma diminuição de grau 3 ou 4 na contagem de neutrófilos (com base nos resultados laboratoriais) em 45,1% das doentes a receber Kisqali em associação com um inibidor da aromatase (IA).

Entre os doentes com cancro da mama precoce que tiveram neutropenia de grau 2, 3 ou 4, a mediana de tempo até ao aparecimento foi de 0,6 meses, para os doentes que tiveram um acontecimento. A mediana de tempo até à resolução de grau ≥3 (até normalização ou grau <3) foi de 0,3 meses no grupo de Kisqali em associação com IA após interrupção e/ou redução e/ou descontinuação do tratamento. Foi notificada neutropenia febril em 0,3% dos doentes expostos a Kisqali em associação com um IA. A descontinuação do tratamento devido a neutropenia foi baixa (1,1%) em doentes a receber Kisqali em associação com um IA (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo de fase III em doentes com cancro da mama avançado ou metastático a neutropenia foi a reação adversa mais frequentemente notificada (75,4%) e um decréscimo do número de neutrófilos de Grau 3 ou 4 (baseado em dados laboratoriais) notificado em 62,0% dos doentes a receber Kisqali mais qualquer associação.

Entre os doentes com cancro da mama avançado ou metastático que tiveram neutropenia de Grau 2, 3 ou 4, a mediana de tempo até ao início foi de 17 dias, para os doentes que tiveram mais do que um acontecimento. A mediana de tempo até à resolução do Grau ≥3 (até à normalização ou Grau <3) foi de 12 dias nos grupos Kisqali mais qualquer associação após interrupção do tratamento e/ou redução e/ou descontinuação. Foi notificada neutropenia febril em cerca de 1,7% dos doentes expostos a Kisqali nos estudos de fase III. A descontinuação do tratamento devido a neutropenia foi baixa (0,8%) (ver secções 4.2 e 4.4).

Todos os doentes devem ser informados de que devem notificar imediatamente se tiverem febre.

Toxicidade hepatobiliar
Nos estudos clínicos de fase III em doentes com cancro da mama precoce e em doentes com cancro da mama avançado ou metastizado, foram observados aumentos nas transaminases.

No estudo de fase III em doentes com cancro da mama precoce, ocorreram acontecimentos de toxicidade hepatobiliar numa maior proporção de doentes no grupo de Kisqali em associação com IA *versus* o grupo de IA isolado (26,4% *versus* 11,2%, respetivamente), com mais acontecimentos adversos de grau 3/4 notificados em doentes tratados com Kisqali em associação com um IA (8,6% *versus* 1,7%, respetivamente). Ocorreram aumentos simultâneos da ALT ou AST superiores a três vezes o limite superior do normal e da bilirrubina total superior a duas vezes o limite superior do normal, com níveis normais de fosfatase alcalina, em 8 doentes tratados com Kisqali em associação com IA (em 6 doentes os níveis de ALT ou AST recuperaram para o normal no prazo de 65 a 303 dias após a descontinuação de Kisqali).

Foram notificadas interrupções da dose devido a acontecimentos de toxicidade hepatobiliar em 12,4% das doentes com cancro da mama precoce tratadas com Kisqali em associação com IA, principalmente devido ao aumento da ALT (10,1%) e/ou aumento da AST (6,8%). Foi notificado ajuste posológico devido a acontecimentos de toxicidade hepatobiliar em 2,6% dos doentes tratados com Kisqali em associação com IA, principalmente devido ao aumento da ALT (1,9%) e/ou aumento da AST (0,6%). A descontinuação do tratamento com Kisqali devido a alterações nos testes da função hepática ou hepatotoxicidade ocorreu em 8,9% e 0,1% dos doentes, respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo clínico de fase III em doentes com cancro da mama precoce, 80,9% (165/204) dos acontecimentos de aumento da ALT ou AST de grau 3 ou 4 ocorreram nos primeiros 6 meses de tratamento. Entre os doentes que apresentaram aumento da ALT/AST de grau 3 ou 4, a mediana de tempo até ao aparecimento foi de 2,8 meses para o grupo de Kisqali mais IA. A mediana de tempo até à resolução (até normalização ou grau ≤2) foi de 0,7 meses no grupo de Kisqali mais IA.

Nos estudos clínicos de fase III, em doentes com cancro da mama avançado ou metastático ocorreram acontecimentos de toxicidade hepatobiliar numa maior proporção de doentes nos grupos Kisqali mais qualquer associação comparativamente com os grupos placebo mais qualquer associação (27,3% *versus* 19,6%, respetivamente), com mais acontecimentos adversos de Grau 3/4 notificados nos doentes tratados com Kisqali mais qualquer associação (13,2% *versus* 6,1%, respetivamente). Foram notificados aumentos de Grau 3 ou 4 na ALT (11,2% *versus* 1,7%) e na AST (7,8% *versus* 2,1%) nos grupos de Kisqali e de placebo, respetivamente. Ocorreram simultaneamente aumentos na ALT ou AST maiores do que três vezes o limite superior normal e bilirrubina total maior do que duas vezes o limite superior normal com fosfatase alcalina normal, na ausência de colestase em 6 doentes (4 doentes no Estudo A2301 [MONALEESA 2], cujos níveis voltaram ao normal em 154 dias e 2 doentes no Estudo F2301 [MONALEESA 3], cujos níveis voltaram ao normal em 121 e 532 dias, respetivamente, após descontinuação de Kisqali). Não foram notificados estes casos no Estudo E2301 [MONALEESA 7]).

Foram notificadas interrupções e/ou ajustes de doses devido a acontecimentos de toxicidade hepatobiliar em 12,3% dos doentes com cancro da mama avançado ou metastático tratados com Kisqali mais qualquer associação, principalmente devido a elevação da ALT (7,9%) e/ou a elevação da AST 7,3%). Ocorreu descontinuação de tratamento com Kisqali mais qualquer associação devido a alterações nos testes de função hepática ou hepatotoxicidade em 2,4% e 0,3% dos doentes respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

Nos estudos clínicos de fase III com cancro da mama avançado ou metastático, 70,9% (90/127) dos aumentos da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 ocorreram nos primeiros 6 meses de tratamento. Entre os doentes que tiveram aumento da ALT/AST de Grau 3 ou 4, a mediana de tempo até ao início foi de 92 dias para os grupos Kisqali mais qualquer associação. A mediana de tempo até resolução (até à normalização ou grau ≤ 2) foi de 21 dias nos grupos Kisqali mais qualquer associação.

Prolongamento QT

No estudo de fase III em doentes com cancro da mama precoce, 5,3% das doentes no grupo de Kisqali em associação com IA e 1,4% dos doentes no grupo de IA isoladamente notificaram acontecimentos de prolongamento do intervalo QT. No grupo de Kisqali em associação com IA, os acontecimentos de prolongamento do intervalo QT foram principalmente ECG QT prolongado (4,3%), que foi a única reação adversa confirmada com Kisqali. Foram notificadas interrupções da dose devido a, intervalo

QT prolongado no ECG e síncope em 1,1% dos doentes tratados com Kisqali. Foram notificados ajustes posológicos devido a intervalo QT prolongado no ECG em 0,1% dos doentes tratados com Kisqali.

Uma análise central dos dados do ECG mostrou 10 doentes (0,4%) e 4 doentes (0,2%) com pelo menos um intervalo QTcF pós-inicial >480 msec para o grupo Kisqali em associação com IA e para o grupo IA isoladamente, respetivamente. Entre os doentes que tiveram prolongamento do intervalo QTcF de >480 mseg no grupo de Kisqali em associação com IA, a mediana de tempo até ao aparecimento foi de 15 dias e estas alterações foram reversíveis com interrupção da dose e/ou ajuste da dose. Foi observada uma alteração do intervalo QTcF >60 msec em relação ao valor inicial em 19 doentes (0,8%) no grupo de Kisqali em associação com IA e observou-se o intervalo QTcF pós-inicial >500 msec em 3 doentes (0,1%) no grupo de Kisqali em associação com IA.

No estudo E2301 (MONALEESA-7) em doentes com cancro da mama avançado ou metastático, o prolongamento QTcF médio observado face ao inicial foi superior aproximadamente em 10 msec no subgrupo tamoxifeno mais placebo em comparação com o subgrupo IANE mais placebo, sugerindo que o tamoxifeno sozinho tem um efeito de prolongamento QTcF que pode contribuir para os valores QTcF observados no grupo Kisqali mais tamoxifeno. No grupo placebo, ocorreu um prolongamento do intervalo QTcF de >60 msec face ao inicial em 6/90 (6,7%) doentes a receber tamoxifeno e em nenhum doente a receber um IANE (ver secção 5.2). Observou-se um prolongamento do intervalo QTcF de >60 msec face ao inicial em 14/87 (16,1%) doentes a receber Kisqali mais tamoxifeno e em 18/245 (7,3%) doentes a receber Kisqali mais um IANE. Não é recomendada a utilização de Kisqali em associação com tamoxifeno (ver secção 5.1).

Nos estudos clínicos de fase III, 9,3% dos doentes com cancro da mama avançado ou metastático nos grupos Kisqali mais inibidor da aromatase ou fulvestrant e 3,5% nos grupos placebo mais inibidor da aromatase ou fulvestrant tiveram pelo menos um acontecimento de prolongamento de intervalo QT (incluindo ECG com prolongamento QT e síncope). A revisão dos dados dos ECG mostrou 15 doentes (1,4%) com valor de QTcF após início >500 msec e 61 doentes (5,8%) com um prolongamento nos intervalos QTcF >60 msec face ao inicial. Não houve notificações de casos de *torsade de pointes*. Foram notificadas interrupções/ajustes de doses em 2,9% dos doentes tratados com Kisqali mais inibidor da aromatase ou fulvestrant devido a eletrocardiograma com prolongamento QT e síncope.

A análise dos dados de ECG mostrou 55 doentes (5,2%) e 12 doentes (1,5%) com pelo menos um QTcF> 480 msec após início do tratamento nos grupos Kisqali mais inibidor da aromatase ou fulvestrant e nos grupos placebo mais inibidor da aromatase ou fulvestrant, respetivamente. Entre os doentes que tiveram prolongamento de QTcF> 480 msec, a mediana de tempo até ao início foi de 15 dias independentemente da associação e estas alterações foram reversíveis com interrupção da dose e/ou redução da dose (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso renal
No estudo clínico de fase III em doentes com cancro da mama precoce, foram tratados com ribociclib 983 doentes com compromisso renal ligeiro e 71 doentes com compromisso renal moderado. Não foi incluído nenhum doente com compromisso renal grave (ver secção 5.1).

No três estudos principais, 341 doentes com cancro da mama avançado ou metastático com compromisso renal ligeiro e 97 doentes com compromisso renal moderado foram tratados com ribociclib. Não foi incluído nenhum doente com compromisso renal grave (ver secção 5.1). Verificou-se uma correlação entre o grau de compromisso renal inicial e os valores de creatinina no sangue durante o tratamento. Observaram-se taxas ligeiramente aumentadas de prolongamento QT e trombocitopenia em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Consultar as recomendações de monitorização e ajuste de dose para estas toxicidades nas secções 4.2. e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência com casos reportados de sobredosagem com Kisqali é limitada. Em caso de sobredosagem, podem ocorrer sintomas tais como náuseas e vómitos. Adicionalmente, pode ocorrer toxicidade hematológica (p. ex. neutropenia, trombocitopenia) e possível prolongamento do intervalo QTc. Deve ser iniciado tratamento geral de suporte em todos os casos de sobredosagem, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes anti-neoplásicos, inibidor da proteína tirosinacinase, código ATC: L01EF02

Mecanismo de ação

Ribociclib é um inibidor seletivo das cinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6, resultando em valores de inibição de 50% (CI_{50}) de 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039 μM (16,9 ng/ml) em ensaios bioquímicos, respetivamente. Estas cinases são ativadas através da ligação a ciclinas-D e desempenham um papel crucial na sinalização das vias que conduzem à progressão do ciclo celular e proliferação celular. O complexo das ciclinas D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular através da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb).

In vitro, o ribociclib reduziu a fosforilação da pRb, resultando em paragem na fase G1 do ciclo celular, redução da proliferação e um fenótipo senescente em modelos derivados do cancro da mama. *In vivo*, o tratamento com o fármaco único ribociclib levou a regressões do tumor relacionadas com a inibição da fosforilação da pRb.

Estudos *in vivo* em modelos de xenoenxerto de cancro da mama de doentes com cancro da mama positivo para recetor de estrogénio utilizando combinações de ribociclib e antioestrogénios (i.e. letrozol) resultou em superior inibição de desenvolvimento do tumor com regressão sustentada do tumor e atraso no reinício de crescimento do tumor após interrupção da dose comparativamente com cada uma das substâncias isoladamente. Quando administrado a doentes, o ribociclib também pode ser imunomodulador, diminuindo as células-T reguladoras e os níveis relativos de células-T CD3+. Adicionalmente, a atividade antitumoral *in vivo* de ribociclib em associação com fulvestrant foi avaliada em ratinhos imunodeficientes portadores de xenoenxerto humano de cancro da mama ZR751 ER+ e a associação com fulvestrant resultou em inibição completa do crescimento do tumor.

Quando testado num painel de linhas celulares de cancro da mama com estado ER conhecido, ribociclib demonstrou ser mais eficaz em linhas celulares de cancro da mama ER+ do que nas de ER negativas. Nos modelos pré-clínicos testados até agora, foi necessário uma pRb íntegra para a atividade de ribociclib.

Eletrofisiologia cardíaca
Foi recolhida uma série de ECG triplicados após uma dose única e em estado estacionário para avaliar o efeito de ribociclib sobre o intervalo QTc em doentes com cancro avançado. Uma análise farmacocinética-farmacodinâmica incluiu um total de 997 doentes tratados com ribociclib com doses entre 50 a 1200 mg. A análise sugeriu que ribociclib provoca aumentos dependentes da concentração no intervalo QTc.

Em doentes com cancro da mama avançado ou metastático a alteração média de QTcF estimada face ao valor inicial para Kisqali 600 mg em associação com IANE ou fulvestrant foi 22,0 msec (IC 90%:

20,56; 23,44) e 23,7 msec (IC 90%: 22,31; 25,08), respetivamente na média geométrica C_{max} no estado estacionário em comparação com 34,7 msec (IC 90%: 31,64; 37,78) em associação com tamoxifeno (ver secção 4.4).

Em doentes com cancro de mama precoce existe um aumento dependente da concentração semelhante no intervalo QTc. Estima-se que a alteração média do intervalo QTcF desde o início do estudo seja inferior em doentes com cancro da mama precoce tratadas com 400 mg de Kisqali em comparação com doentes com cancro da mama avançado ou metastático tratadas com 600 mg de Kisqali.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro da mama precoce
Estudo CLEE011O12301C (NATALEE)
Kisqali foi avaliado num estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, aberto, de fase III no tratamento de mulheres pré/pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama precoce HR-positivo, HER2-negativo, com estádio anatómico II ou III, independentemente do estado nodal com alto risco de recorrência em combinação com um inibidor da aromatase (IA, letrozol ou anastrozol) *versus* IA isoladamente que foi:

- Grupo de estádio anatómico IIB-III, ou
- Grupo de estádio anatómico IIA que seja:
    - Nódulo positivo ou
    - Nódulo negativo, com:
        - Grau histológico 3, ou
        - Grau histológico 2, com qualquer um dos critérios:
            - Ki67 ≥20%
            - Alto risco por teste de assinatura genética

Mulheres pré-menopáusicas, e homens, também receberam goserelina. Aplicando os critérios TNM, NATALEE incluiu doentes com qualquer envolvimento de gânglios linfáticos, ou sem envolvimento nodal, tamanho do tumor >5 cm, ou tamanho do tumor 2-5 cm com grau 2 (e alto risco por teste genómico ou Ki67 ≥20%) ou grau 3.

Um total de 5 101 doentes, incluindo 20 doentes do sexo masculino, foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receber Kisqali 400 mg e IA (n=2 549) ou IA isoladamente (n=2552). A aleatorização para o tratamento foi estratificada por estádio anatómico (grupo II [n=2154 (42,2%)] *versus* grupo III [n=2947 (57,8%)]), tratamento prévio (quimioterapia neoadjuvante/adjuvante Sim [n=4432 (86,9%)] *versus* Não [n=669 (13,1%)]), estado menopáusico (mulheres pré-menopáusicas e homens [n=2 253 (44,2%)] *versus* mulheres pós-menopáusicas [n=2848 (55,8%)]) e região (América do Norte/Europa Ocidental/Oceânia [n=3128 (61,3%)] *versus* resto do mundo [n=1973 (38,7%)]). Kisqali foi administrado por via oral numa dose de 400 mg uma vez por dia durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento em associação com letrozol 2,5 mg ou anastrozol 1 mg por via oral uma vez por dia durante 28 dias. A goserelina foi administrada numa dose de 3,6 mg sob a forma de implante subcutâneo injetável administrado no dia 1 de cada ciclo de 28 dias. A terapêutica com Kisqali continuou até à conclusão do tratamento de 3 anos a partir da data de aleatorização (aproximadamente 39 ciclos).

Os doentes incluídos neste estudo tinham uma mediana de idades de 52 anos (intervalo de 24 a 90 anos). 15,2% dos doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos, incluindo 123 doentes (2,4%) com idade igual ou superior a 75 anos. Os doentes incluídos eram caucasianos (73,4%), asiáticos (13,2%) e negros ou afro-americanos (1,7%). Todos os doentes tinham um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1. Um total de 88,2% dos doentes tinha recebido quimioterapia no contexto neoadjuvante ou adjuvante e 71,6% tinham recebido terapêutica endócrina no contexto neoadjuvante ou adjuvante nos 12 meses anteriores à entrada no estudo.

O parâmetro de avaliação principal do estudo foi a sobrevivência livre de doença invasiva (SLDi), definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de: recorrência mamária invasiva local, recorrência invasiva regional, recorrência à distância, morte (qualquer causa), cancro da

mama invasivo contralateral ou segundo cancro primário não invasivo da mama (excluindo carcinomas basocelulares e espinocelulares da pele).

O parâmentro de avaliação principal do estudo foi atingido na análise primária (*cut-off* de 11 de janeiro de 2023). Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa no SLDi (HR: 0,748, IC 95%: 0,618; 0,906, valor p do teste de *log-rank* estratificado unilateral 0,0014) em doentes a receber Kisqali mais IA em vez de IA isoladamente. Observaram-se resultados consistentes nos subgrupos de estádio anatómico, estado da menopausa, região, estado nodal, idade, raça e quimioterapia adjuvante/neoadjuvante prévia ou terapias hormonais.

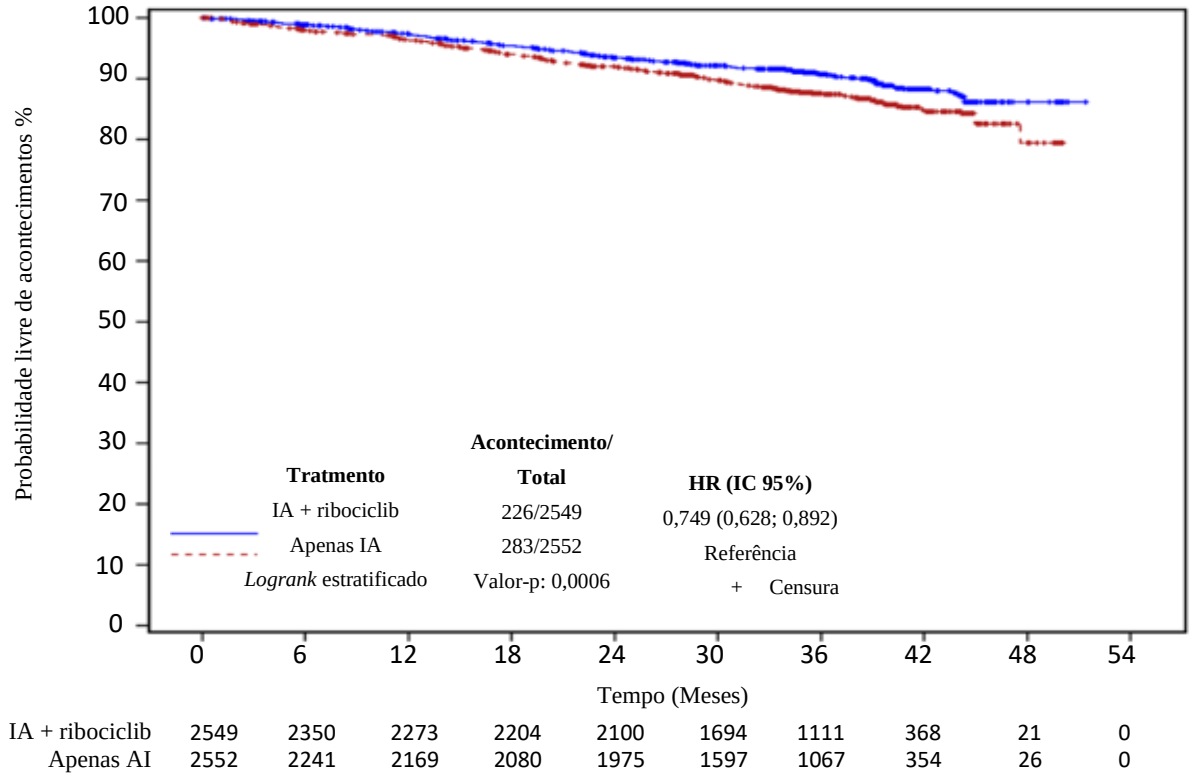
Os dados de uma análise adicional (*cut-off* de 21 de julho de 2023) estão resumidos na Tabela 8, a curva de *Kaplan-Meier* para SLDi é apresentada na Figura 1. A duração mediana do tratamento no momento da análise final do SLDi foi de aproximadamente 30 meses, com a mediana de tempo de acompanhamento para o SLDi de 33,3 meses nos dois grupos do estudo. A sobrevivência global (SG) permanece imatura. Um total de 172 doentes (3,5%) tinham morrido (83/2 525 no grupo de ribociclib *versus* 89/2 442 no grupo de IA isoladamente, HR 0,892, IC 95%: 0,661; 1,203).

Tabela 8 NATALEE – Resultados de eficácia (SLDi) com base na avaliação do investigador (CTA) (*cut-off* 21 julho 2023)

	Kisqali mais IA* N=2 549	**IA N=2 552**
Sobrevivência livre de doença-invasiva (SLDi[a])		
Número de doentes com um acontecimento (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Hazard ratio (IC 95%	0,749 (0,628; 0,892)	
Valor-p[b]	0,0006	
SLDi at 36 meses (%, IC 95%)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)

IC=intervalo de confiança; N=número de doentes.
[a] SLDi definido como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de: recorrência invasiva mamária local, recorrência invasiva regional, recorrência à distância, morte (qualquer causa), cancro da mama invasivo contralateral ou segundo cancro primário não invasivo da mama (excluindo carcinomas basocelulares e espinocelulares da pele)
[b] O valor-p nominal é obtido a partir do teste *log-rank* estratificado unilateral.
* Letrozole ou anastrozole

Figura 1 NATALEE – Curva *Kaplan-Meier* do SLDi com base na avaliação do investigador (*cut-off* 21 julho 2023)



IA = inibidor da aromatase (letrozol ou anastrozol)
valor-P estratificado do teste de log-rank é unilateral.

Houve 204 (8,0%) acontecimentos de sobrevivência livre de doença à distância (SLDD) no grupo de Kisqali mais IA em comparação com 256 (10%) acontecimentos no grupo de IA isolado (HR: 0,749, 95% IC: 0,623; 0,900).

Cancro da mama avançado
Estudo CLEE011A2301 (MONALEESA-2)
Kisqali foi avaliado num estudo clínico de fase III, multicêntrico, controlado com placebo, aleatorizado em dupla ocultação, para tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado ou metastático, com recetor hormonal (HR)-positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo em associação com letrozol *versus* letrozol isoladamente.

Foram aleatorizados um total de 668 doentes numa razão 1:1 para receber Kisqali 600 mg e letrozol (n=334) ou placebo e letrozol (n=334), estratificados de acordo com presença de metástases no fígado e/ou pulmão (Sim [n=292 (44%)]) *versus* Não [n=376 (56%)]). As características demográficas e as características iniciais das doenças foram equilibradas e comparáveis entre os grupos do estudo. Kisqali foi administrado por via oral numa dose de 600 mg por dia durante 21 dias seguidos de 7 dias sem tratamento em associação com letrozol 2,5 mg uma vez por dia durante 28 dias. Os doentes não foram autorizados a trocar de placebo para Kisqali durante o estudo ou após progressão da doença.

Os doentes incluídos neste estudo tinham uma mediana de idade de 62 anos (intervalo 23 a 91). 44,2% dos doentes tinham 65 ou mais anos de idade, incluindo 69 doentes com mais de 75 anos de idade. Os doentes incluídos eram caucasianos (82,2%), Asiáticos (7,6%), e Negros (2,5%). Todos os doentes tinham um estado de *performance* ECOG de 0 ou 1. No grupo de Kisqali 46,6% dos doentes tinha recebido quimioterapia em contexto neoadjuvante ou adjuvante e 51,3% tinha recebido terapêutica anti hormonal no contexto neoadjuvante ou adjuvante antes da entrada no estudo. 34,1% dos doentes eram doentes *de novo*. 22,0% dos doentes apenas tinha doença óssea e 58,8% dos doentes tinha doença visceral. Doentes com terapêutica (neo) adjuvante prévia com anastrozol ou letrozol devem ter completado esta terapêutica pelo menos 12 meses antes da aleatorização no estudo.

Análise Primária
O parâmetro de avaliação primário do estudo foi atingido na análise interina planeada realizada após terem sido observados 80% dos acontecimentos desejados de sobrevivência livre de progressão (SLP) utilizando *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1*), com base na avaliação do investigador na população total (todos os doentes aleatorizados) e confirmado por uma avaliação radiológica central independente em ocultação.

Os resultados de eficácia demonstraram uma melhoria com significado estatístico na SLP dos doentes a receber Kisqali mais letrozol comparativamente com doentes a receber placebo mais letrozol no conjunto de análise total (*hazard ratio* de 0,556, IC 95%: 0,429; 0.720, valor-p 0,00000329 do teste de log-rank estratificado unilateral) com efeito de tratamento clinicamente significativo.

O estado de saúde global/dados de QoL mostraram não haver diferença relevante entre o grupo de Kisqali mais letrozol e o grupo de placebo mais letrozol.

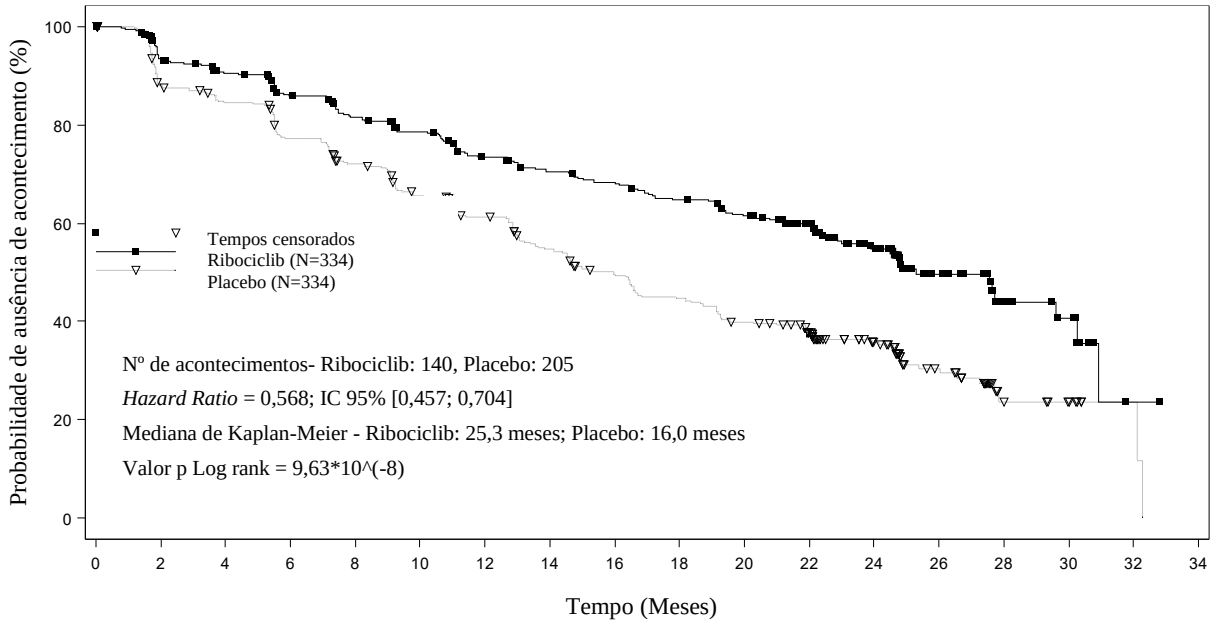
Dados de eficácia mais maduros e atualizados (*cut-off* 02 janeiro 2017) encontram-se nas Tabelas 9 e 10

A SLP mediana foi 25,3 meses (IC 95%: 23,0; 30,3) em doentes tratados com ribociclib mais letrozol e 16,0 meses (IC 95%: 13,4; 18,2) em doentes a receber placebo mais letrozol. 54,7% dos doentes a receber ribociclib mais letrozol estimavam-se livres de progressão aos 24 meses comparativamente com 35,9% no grupo de placebo mais letrozol.

Tabela 9 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (SLP) baseados na avaliação radiológica do investigador (*cut-off* 02 de janeiro de 2017)

	Análise atualizada	
	Kisqali mais letrozol N=334	**Placebo mais letrozol N=334**
Sobrevivência livre de progressão		
SLP mediana [meses] (IC 95%)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,568 (0,457; 0,704)	
valor-p[a]	$9{,}63\times10^{-8}$	
IC=intervalo de confiança; N=número de doentes [a]valor-p é obtido através de teste de logrank estratificado unilateral.		

Figura 2 MONALEESA-2 - Curva de Kaplan-Meier da SLP baseada na avaliação do investigador (*cut-off* 02 de janeiro de 2017)



Número de doentes ainda em risco

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

Foi realizada uma série de análises de SLP a subgrupos pré-definidos com base em fatores de prognóstico e características iniciais para investigar a consistência interna do efeito do tratamento. Observou-se uma redução do risco de progressão da doença a favor do grupo de Kisqali mais letrozol em todos os subgrupos individuais de idade, raça, quimioterapia anterior adjuvante ou neoadjuvante ou terapêuticas hormonais, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática exclusivamente óssea. Isto foi evidente em doentes com metástases no fígado e/ou no pulmão (HR de 0,561 [IC 95%: 0,424; 0,743], mediana de sobrevivência livre de progressão [mSLP] 24,8 meses para Kisqali mais letrozol *versus* 13,4 meses para letrozol em monoterapia) ou sem metástases no fígado e/ou no pulmão (HR de 0,597 [IC 95%: 0,426; 0,837], mSLP 27,6 meses *versus* 18,2 meses).

Os resultados atualizados da resposta global e das taxas de benefício clínico encontram-se enunciados na Tabela 10.

Tabela 10 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (ORR, CBR) baseados na avaliação do investigador (*cut-off* 02 janeiro 2017)

Análise	Kisqali mais letrozol (%, IC 95%)	Placebo mais letrozol (%, IC 95%)	valor-p[c]
Análise do conjunto total	**N=334**	**N=334**	
ORR[a] Taxa de resposta global	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9{,}18 \times 10^{-5}$
CBR[b] Taxa de benefício clínico	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Doentes com doença mensurável	**n=257**	**n=245**	
Taxa de resposta global[a]	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2{,}54 \times 10^{-4}$
Taxa de benefício clínico[b]	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

[a] *ORR: Overall response rate* taxa de resposta global = proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial
[b] *CBR: Clinical benefit rate* taxa de benefício clínico= proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta não completa/Doença não progressiva ≥24 semanas)
[c] valores-p são obtidos através de teste do qui-quadrado unilateral de Cochran-Mantel-Haenszel

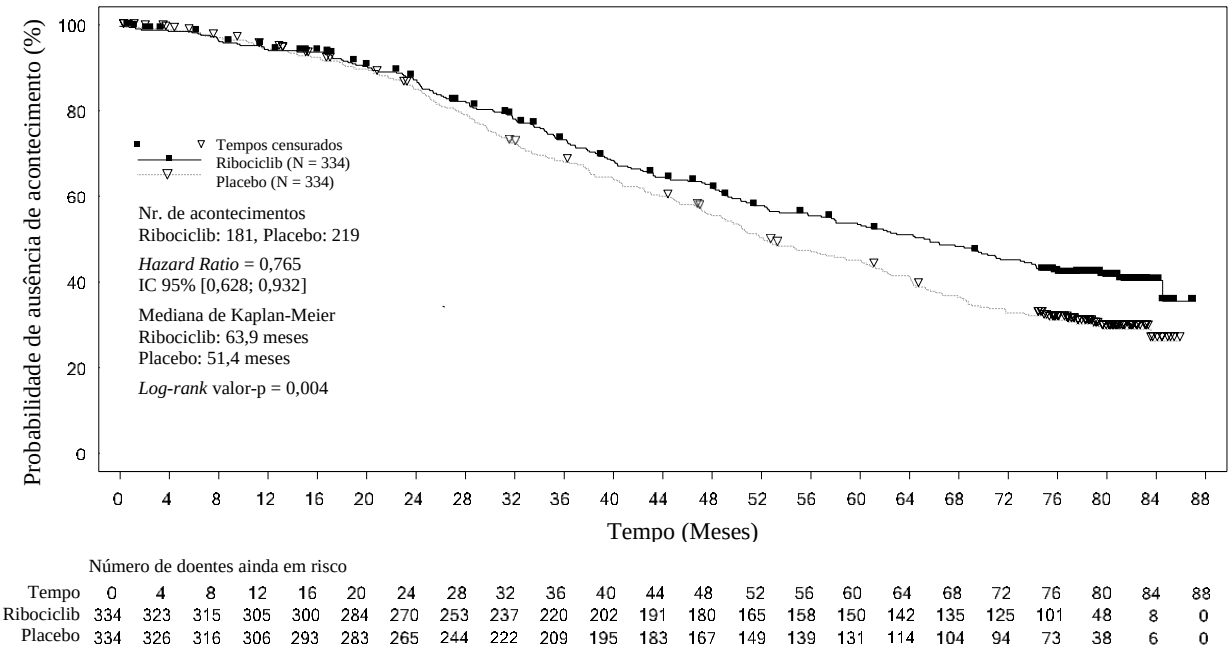
Análise final de SG
Os resultados da análise final de SG na população total do estudo são apresentados na Tabela 11 e na Figura 3.

Tabela 11 MONALEESA-2 – Resultados de eficácia (SG) (*cut-off* 10 de junho de 2021)

Sobrevivência global, população global do estudo	**Kisqali mais letrozol N=334**	**Placebo mais letrozol N=334**
Número de acontecimentos – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
SG mediana [meses] (IC 95%)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Hazard ratio[a] (IC 95%)	0,765 (0,628; 0,932)	
Valor-p[b]	0,004	
SG livre de acontecimento, (%) (IC 95%)		
24 meses	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 meses	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 meses	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

IC=intervalo de confiança
[a] *Hazard ratio* é obtido através de um modelo Cox PH estratificado
[b] valor-p é obtido através do teste de *log-rank* unilateral (p<0,0219 para alegar eficácia superior). Estratificação realizada por estado de metástases pulmonares e/ou hepáticas conforme IRT

Figura 3 MONALEESA-2 - curva de Kaplan-Meier de SG na população global (*cut-off* 10 de junho de 2021)



Número de doentes ainda em risco

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

O teste de Log-rank e o modelo Cox-PH são estratificados de acordo com as metástases hepáticas e/ou pulmonares conforme IRT.
O valor-p unilateral é obtido através de teste log rank estratificado.

Estudo CLEE011E2301 (MONALEESA-7)
Kisqali foi avaliado num ensaio clínico de fase III, multicêntrico, controlado por placebo, aleatorizado em dupla ocultação, para o tratamento de mulheres pré- e peri-menopáusicas com cancro da mama avançado, com recetores hormonais positivos, HER2-negativo, em associação com um IANE ou tamoxifeno mais goserrelina *versus* placebo em associação com um IANE ou tamoxifeno mais goserrelina. Os doentes no MONALEESA-7 não receberam terapêutica endócrina prévia no contexto do tratamento do cancro da mama avançado.

Foram aleatorizados um total de 672 doentes na razão 1:1 para receber Kisqali 600 mg mais IANE /tamoxifeno mais goserrelina (n=335) ou placebo mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina (n=337), estratificados de acordo com: presença de metástases no fígado e/ou pulmão (Sim [n=344 (51,2%)] *versus* Não [n=328 (48,8%)]), quimioterapia para doença avançada (Sim [n=120 (17,9%)] *versus* Não [n=552 (82,1%)]), e terapêutica endócrina associada (IANE e goserrelina [n=493 (73,4%)] *versus* tamoxifeno e goserrelina [n=179 (26,6%)]). As características demográficas e as características iniciais da doença foram equilibradas e comparáveis entre os grupos do estudo. Kisqali foi administrado por via oral numa dose de 600 mg por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento, em associação com um IANE (letrozol 2,5 mg ou anastrozol 1 mg) ou tamoxifeno (20 mg) por via oral uma vez por dia durante 28 dias, e goserrelina (3,6 mg) por via subcutânea a cada 28 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes não foram autorizados a trocar de placebo para Kisqali durante o estudo ou após progressão da doença. A mudança de terapêutica endócrina associada também não foi autorizada.

Os doentes incluídos neste estudo tinham uma mediana de idade de 44 anos (intervalo 25 a 58) e 27,7% doentes tinham menos que 40 anos de idade. A maioria dos doentes incluídos eram Caucasianos (57,7%), Asiáticos (29,5%) ou Negros (2,8%) e quase todos os doentes (99,0%) tinham um estado de *performance* ECOG inicial de 0 ou 1. Antes da inclusão no estudo, destes 672 doentes, 14% dos doentes tinha recebido quimioterapia prévia para a doença metastática, 32,6% dos doentes tinha recebido quimioterapia em contexto adjuvante e 18,0% em contexto neoadjuvante; 39,6% tinha recebido terapêutica endócrina em contexto adjuvante e 0,7% contexto neoadjuvante. No estudo

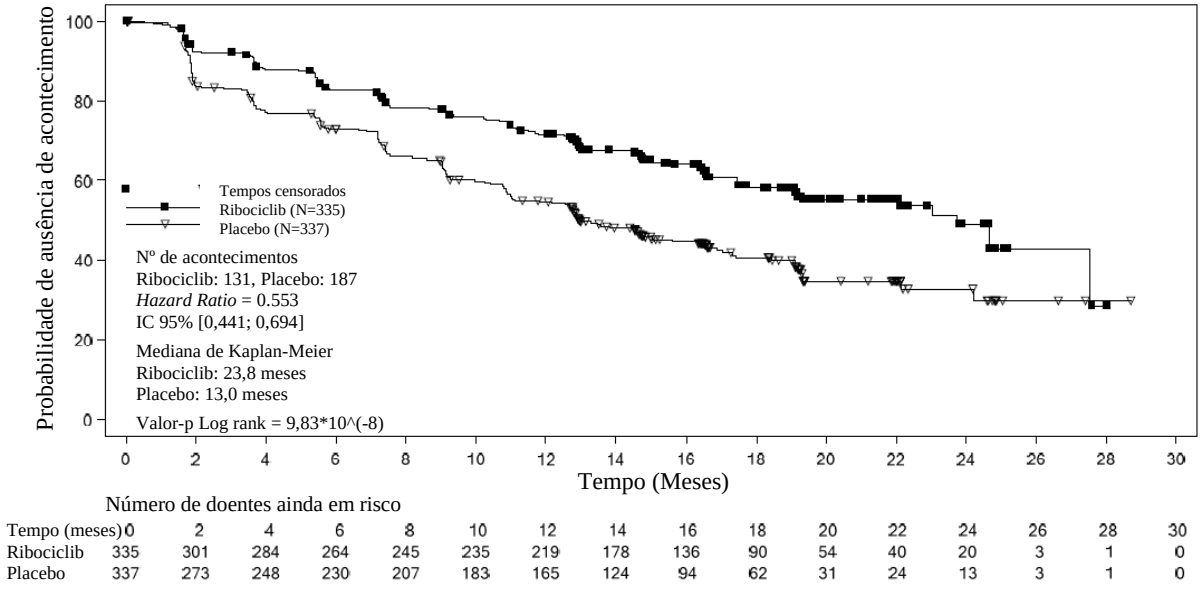
E2301 40,2% dos doentes tinha doença metastática *de novo*, 23,7% tinha apenas doença óssea e 56,7% tinha doença visceral.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi atingido na análise primária realizada após 318 acontecimentos de sobrevivência livre de progressão (SLP) com base na avaliação do investigador utilizando os critérios *RECIST v1.1* no conjunto total em análise (todos os doentes aleatorizados). Os resultados de eficácia primários foram suportados pelos resultados SLP baseados numa avaliação radiológica central independente em ocultação. A mediana do tempo de seguimento à data da análise primária da SLP foi de 19,2 meses.

Na população global do estudo, os resultados de eficácia demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da SLP nos doentes a receber Kisqali mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina em comparação com os doentes a receber placebo mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina (*hazard ratio* de 0,553; IC 95%: 0,441; 0,694, valor-p por teste de log-rank estratificado unilateral $9,83x10^{-8}$) com um efeito de tratamento clinicamente significativo. A mediana de SLP foi 23,8 meses (IC 95%: 19,2; NE) para os doentes tratados com Kisqali mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina e 13,0 meses (IC 95%: 11,0; 16,4) para os doentes a receber placebo mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina.

A distribuição da SLP está resumida na curva Kaplan-Meier para SLP na Figura 4.

Figura 4 MONALEESA-7 - Curva de Kaplan-Meier da SLP na população global baseada na avaliação do investigador



Número de doentes ainda em risco

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

Os resultados de SLP baseados numa avaliação radiológica central independente em ocultação, para um subgrupo selecionado aleatoriamente com aproximadamente 40% dos doentes aleatorizados suportaram os resultados de eficácia primários com base na avaliação do investigador (*hazard ratio* de 0,427; IC 95%: 0,288; 0,633).

À data da análise primária da SLP os dados de sobrevivência global não eram maduros com 89 (13%) mortes (HR 0,916 [IC 95%: 0,601; 1.396]).

A taxa de resposta global (ORR) por avaliação do investigador com base em RECIST v1.1 foi superior no grupo Kisqali (40,9%; IC 95%: 35,6; 46,2) em comparação com o grupo placebo (29,7%; IC 95%: 24,8; 34,6; p=0.00098). A taxa de benefício clínico (CBR) observada foi superior no grupo Kisqali (79,1%; IC 95%: 74,8:83,5) em comparação com o grupo placebo (69,7%; IC 95%: 64,8:74,6; p=0.002).

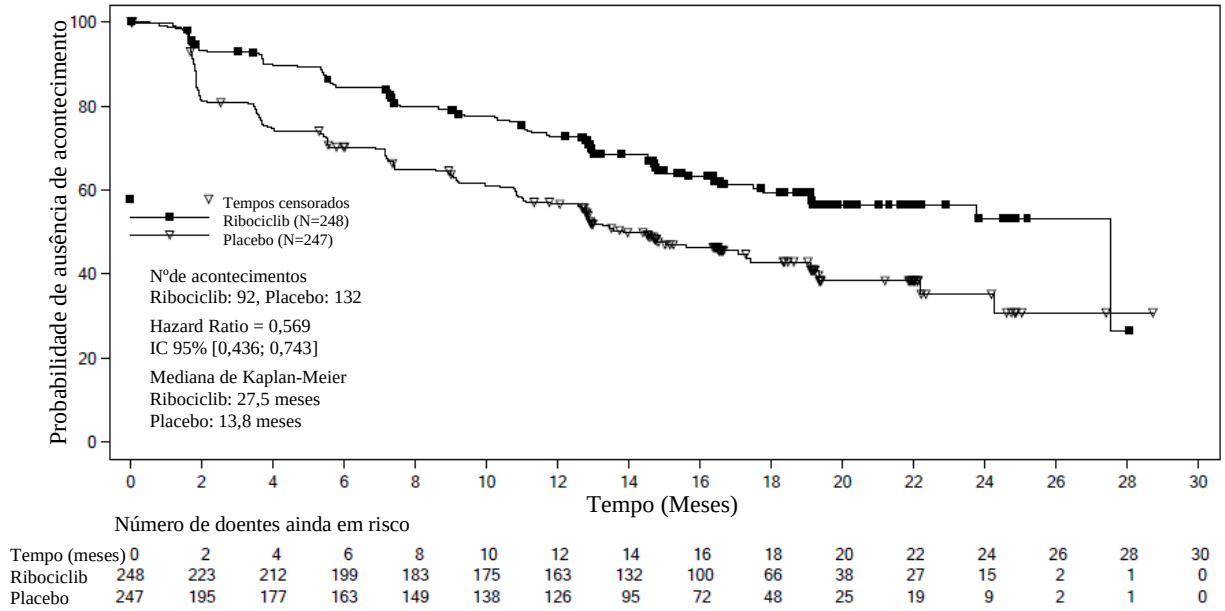
Na análise subgrupo pré-especificado de 495 doentes que receberam Kisqali ou placebo em associação com IANE mais goserrelina, a SLP mediana foi 27,5 meses (IC 95%: 19,1; NE) no subgrupo Kisqali mais IANE e 13,8 meses (IC 95%: 12,6; 17,4) no subgrupo placebo mais IANE [HR: 0,569; IC 95%: 0,436; 0,743]. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 12 e as curvas Kaplan-Meier para SLP são apresentadas na Figura 5.

Tabela 12 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (SLP) em doentes que receberam IANE

	Kisqali mais IANE mais goserrelina N=248	**Placebo mais IANE mais goserrelina N=247**
Sobrevivência livre de progressão[a]		
SLP mediana [meses] (IC 95%)	27,5 (19,1 ; NE)	13,8 (12,6 ; 17,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,569 (0,436; 0,743)	

IC=intervalo de confiança; N=número de doentes; NE = Não estimável.
[a]SLP baseada na avaliação radiológica pelo investigador

Figura 5 MONALEESA-7 – Curva Kaplan-Meier da SLP baseada em avaliação do investigador em doentes que receberam IANE



Número de doentes ainda em risco

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

Os resultados de eficácia para taxa de resposta global (ORR) e taxa de benefício clínico (CBR) por avaliação do investigador com base em *RECIST v1.1* são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (ORR, CBR) baseados em avaliação do investigador em doentes que receberam IANE

Análise	**Kisqali mais IANE mais goserrelina (%, IC 95%)**	**Placebo mais IANE mais goserrelina (%, IC 95%)**
Análise do conjunto total	**N=248**	**N=247**
Taxa de resposta global (ORR)[a]	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Taxa de benefício clínico (CBR)[b]	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Doentes com doença mensurável	**n=192**	**n=199**
Taxa de resposta global [a]	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Taxa de benefício clínico [b]	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
[a]ORR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial [b]CBR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta não completa/Doença não progressiva ≥24 semanas)		

Os resultados no subgrupo Kisqali mais IANE foram transversalmente consistentes nos subgrupos de idade, raça, quimioterapia adjuvante/neoadjuvante ou terapêuticas hormonais prévias, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática óssea apenas.

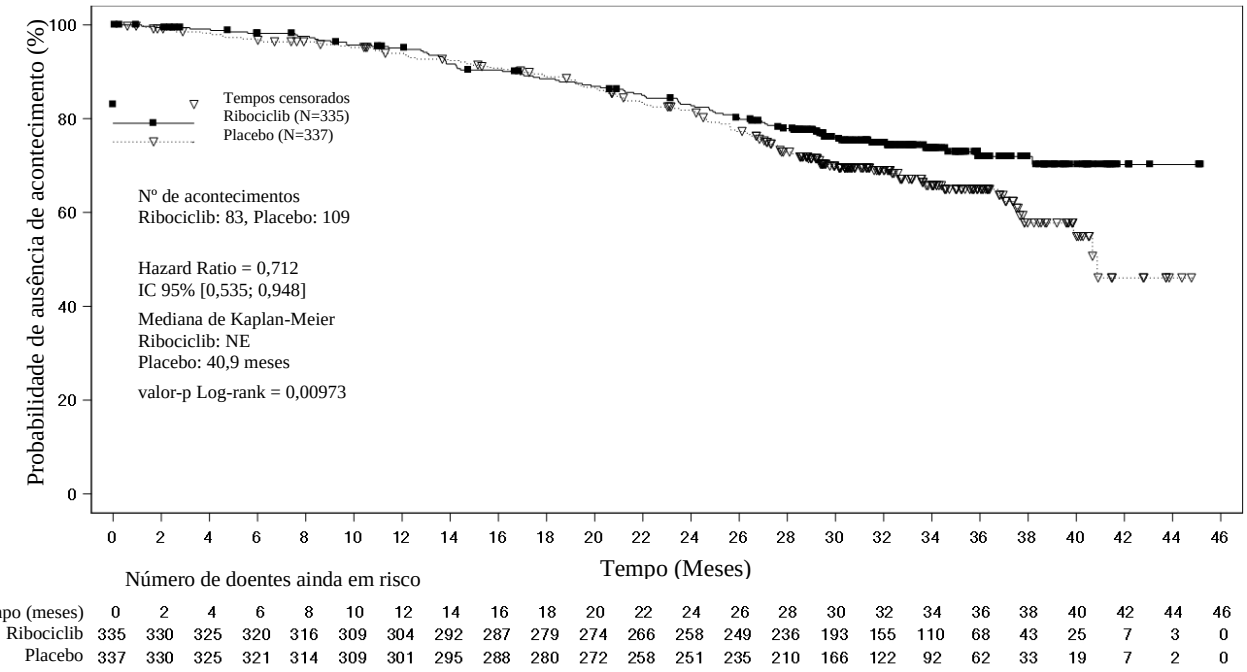
Dados de sobrevivência global mais maduros e atualizados (*cut-off* 30 de novembro 2018) são apresentados na Tabela 14 e nas Figuras 6 e 7.

Na segunda análise de SG o estudo atingiu o seu principal parâmetro de avaliação secundário, demonstrando uma melhoria da SG estatisticamente significativa.

Tabela 14 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (SG) (*cut-off* 30 de novembro de 2018)

	Análise atualizada	
Sobrevivência global, população global do estudo	**Kisqali 600 mg N=335**	**Placebo N=337**
Número de acontecimentos – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
SG mediana [meses] (IC 95%)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,712 (0,535; 0,948)	
valor-p[a]	0,00973	
Sobrevivência global, subgrupo IANE	**Kisqali 600 mg n=248**	**Placebo n=247**
Número de acontecimentos – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
SG mediana [meses] (IC 95%)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,699 (0,501; 0,976)	
IC=intervalo de confiança, NE=não estimável, N=número de doentes; [a]valor-p é obtido através de teste de log-rank unilateral estratificado de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, quimioterapia prévia para doença avançada, e parceiro endócrino por TRI (tecnologia de resposta interativa)		

Figura 6 MONALEESA-7 – Curva Kaplan Meier da análise de SG final (*cut-off* 30 de novembro de 2018)

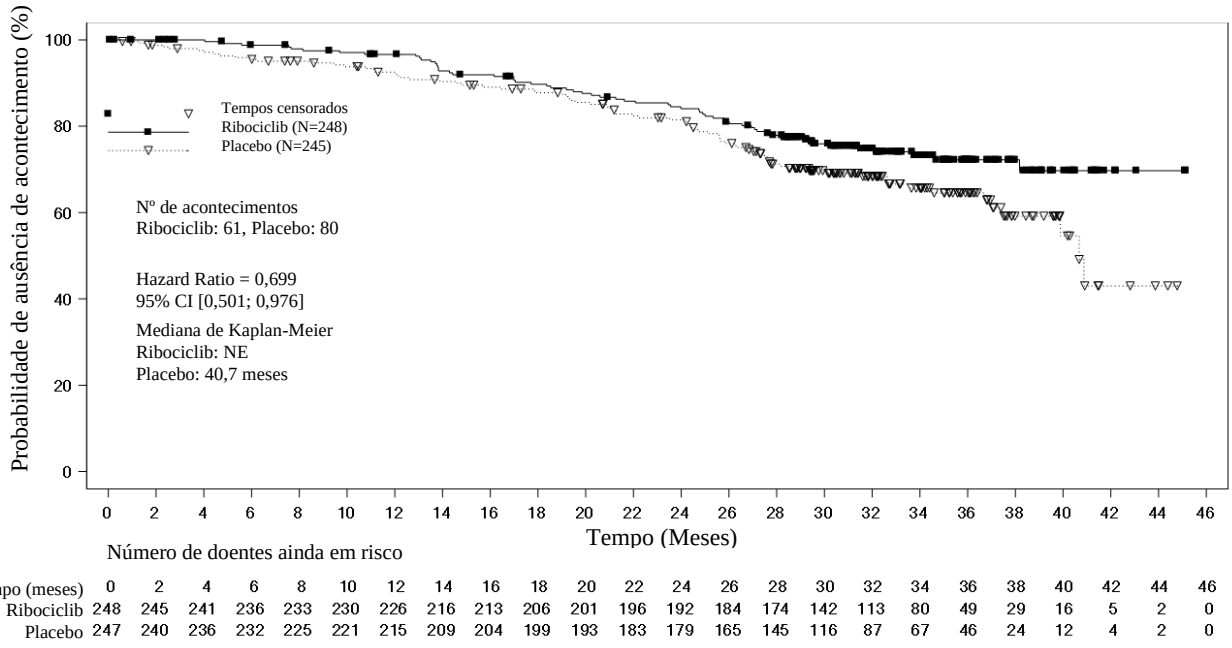


Número de doentes ainda em risco

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

O teste de log-rank e modelo Cox são estratificados de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, quimioterapia prévia para doença avançada, e parceiro endócrino de associação por TRI.

Figura 7 MONALEESA-7 – Curva Kaplan Meier da análise de SG final nos doentes que receberam IANE (*cut-off* 30 de novembro de 2018)



Número de doentes ainda em risco

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

A *hazard ratio* é baseada em modelo Cox não estratificado.

Adicionalmente, na população global do estudo a probabilidade de progressão na próxima linha terapêutica ou morte (SLP2) em doentes que receberam previamente ribociclib no estudo, foi mais baixa em comparação com os doentes no grupo placebo com uma HR de 0,692 (IC 95%: 0,548; 0,875). A SLP2 mediana foi 32,3 meses (IC 95%: 27,6; 38,3) no grupo placebo e não foi atingida (IC 95%: 39,4; NE) no grupo ribociclib. Observaram-se resultados semelhantes no subgrupo IANE, com uma HR de 0,660 (IC 95%: 0,503; 0,868) e uma SLP2 mediana de 32,3 meses (IC 95%: 26,9; 38,3) no grupo placebo *versus* não atingida (IC 95%: 39,4; NE) no grupo ribociclib.

Estudo CLEE011F2301 (MONALEESA-3)
Kisqali foi avaliado no estudo clínico de fase III multicêntrico, controlado por placebo, aleatorizado na razão 2:1 em dupla ocultação, para o tratamento de 726 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado, com recetores hormonais positivos, HER2-negativo que não receberam ou receberam apenas uma linha de tratamento endócrino prévio, em associação com fulvestrant *versus* fulvestrant em monoterapia.

Os doentes incluídos neste estudo tinham uma mediana de idade de 63 anos (intervalo 31 a 89). 46,7% dos doentes tinham mais de 65 anos de idade, incluindo 13,8% dos doentes com 75 anos de idade ou mais. Os doentes incluídos eram Caucasianos (85,3%), Asiáticos (8,7%) ou Negros (0,7%) e quase todos os doentes (99,7%) tinham um estado de *performance* ECOG de 0 ou 1. Foram incluídos neste estudo doentes em primeira e segunda linha (dos quais 19,1% tinham doença metastática *de novo*). Antes da inclusão no estudo 42,7% dos doentes tinham recebido quimioterapia em contexto adjuvante e 13,1% em contexto neoadjuvante, enquanto que 58,5% tinham recebido terapêutica endócrina em contexto adjuvante e 1,4% em contexto neoadjuvante e 21% tinham recebido terapêutica endócrina prévia em contexto de cancro da mama avançado. No estudo F2301 21,2% tinham apenas doença óssea e 60,5% tinham doença visceral.

Análise Primária
O parâmetro de avaliação primário do estudo foi atingido na análise realizada após 361 acontecimentos de sobrevivência livre de progressão (SLP) com base na avaliação do investigador utilizando os critérios *RECIST v1.1* no conjunto total em análise (todos os doentes aleatorizados, *cut-off* 3 de novembro de 2017). A mediana do tempo de seguimento à data da análise primária da SLP foi de 20,4 meses.

No conjunto total em análise, os resultados de eficácia primários demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da SLP nos doentes a receber Kisqali mais fulvestrant em comparação com os doentes a receber placebo mais fulvestrant (*hazard ratio* de 0,593; IC 95%: 0,480; 0,732, valor-p teste de log-rank estratificado unilateral $4,1x10^{-7}$), com uma redução estimada de 41% do risco relativo de progressão ou morte a favorecer o grupo Kisqali mais fulvestrant.

Os resultados de eficácia primários foram suportados por uma auditoria central randomizada a um subgrupo de 40% das imagens com avaliação radiológica central independente em ocultação (*hazard ratio* de 0,492; IC 95%: 0,345; 0,703)

Foi realizada uma atualização descritiva da SLP no momento da segunda análise interina da SG, e os resultados atualizados de SLP na população global e nos subgrupos baseados em terapêutica endócrina prévia, estão resumidos na Tabela 15 e a curva de Kaplan-Meier é apresentada na Figura 8.

Tabela 15 MONALEESA-3 (F2301) – Resultados de SLP atualizados com base em avaliação do investigador (*cut-off* 3 de junho de 2019)

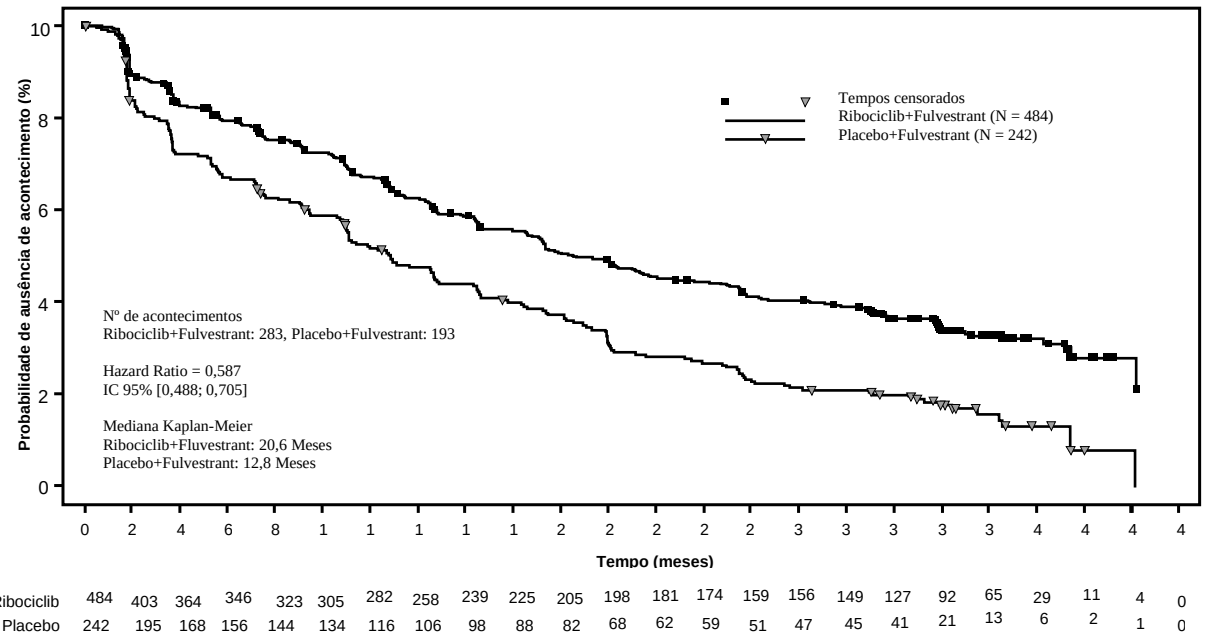
	Kisqali mais fulvestrant N=484	**Placebo mais fulvestrant N=242**
Sobrevivência livre de progressão na população global do estudo		
Número de acontecimentos - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Hazard ratio (IC 95%)	0,587 (0,488; 0,705)	
Subgrupo contexto primeira linha[a]	**Kisqali mais fulvestrant n=237**	**Placebo mais fulvestrant n=128**
Número de acontecimentos - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Hazard ratio (IC 95%)	0,546 (0,415; 0,718)	
Subgrupo contexto segunda linha ou recidiva precoce[b]	**Kisqali mais fulvestrant n=237**	**Placebo mais fulvestrant n=109**
Número de acontecimentos - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,571 (0,443; 0,737)	

IC=intervalo de confiança

[a] doentes com cancro da mama avançado *de novo* sem terapêutica endócrina prévia, e doentes que recidivaram após terem completado 12 meses de terapêutica endócrina neo(adjuvante).

[b] doentes cuja doença recidivou durante terapêutica adjuvante ou nos 12 meses que completavam de terapêutica endócrina neo(adjuvante), e doentes que tiveram progressão após uma linha de terapêutica endócrina para doença avançada

Figura 8 MONALEESA-3 (F2301) – Curva de Kaplan-Meier da SLP baseada na avaliação do investigador (CTA) (cut-off 3 de junho de 2019



Os resultados de eficácia para taxa de resposta global (ORR) e taxa de benefício clínico (CBR) por avaliação do investigador com base em *RECIST v1.1* são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16 MONALEESA-3 – Resultados de eficácia (ORR, CBR) baseados na avaliação do investigador (*cut-off* 3 de novembro de 2017)

Análise	**Kisqali mais fulvestrant (%, IC 95%)**	**Placebo mais fulvestrant (%, IC 95%)**
Análise do conjunto total	**N=484**	**N=242**
Taxa de resposta global (ORR)[a]	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Taxa de benefício clínico (CBR)[b]	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Doentes com doença mensurável	**n=379**	**n=181**
Taxa de resposta global[a]	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Taxa de benefício clínico [b]	69,4 (64,8; 74,0).	59,7 (52,5; 66,8)
[a]ORR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial [b]CBR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta não completa/Doença não progressiva ≥24 semanas)		

Hazard ratios baseadas em análises do subgrupos pré-especificados de doentes tratados com Kisqali mais fulvestrant demonstraram um benefício consistente transversal aos diferentes subgrupos incluindo idade, tratamento prévio (precoce ou avançado), quimioterapia adjuvante/neoadjuvante ou terapêutica hormonal prévias, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática óssea apenas.

Análise SG
Na segunda análise de SG o estudo atingiu o seu parâmetro secundário, demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa na SG.

Os resultados desta análise final da SG na população global do estudo e a análise por subgrupos são apresentados na Tabela 17 e na Figura 9.

Tabela 17 MONALEESA-3 (F2301) – Resultados de eficácia (SG) (*cut-off* 3 de junho de 2019)

	Kisqali mais fulvestrant	**Placebo mais fulvestrant**
População global do estudo	N=484	N=242
Número de acontecimentos - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
SG mediana [meses] (IC 95%)	NE (NE; NE)	40 (37; NE)
HR (IC 95%)[a]	0,724 (0,568; 0,924)	
Valor p [b]	0,00455	
Subgrupo contexto primeira linha	**n=237**	**n=128**
Número de acontecimentos - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (IC 95%)[c]	0,700 (0,479; 1,021)	

Subgrupo contexto segunda linha ou recidiva precoce	**n=237**	**n=109**
Número de acontecimentos - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (IC 95%)[c]	0,730 (0,530; 1,004)	

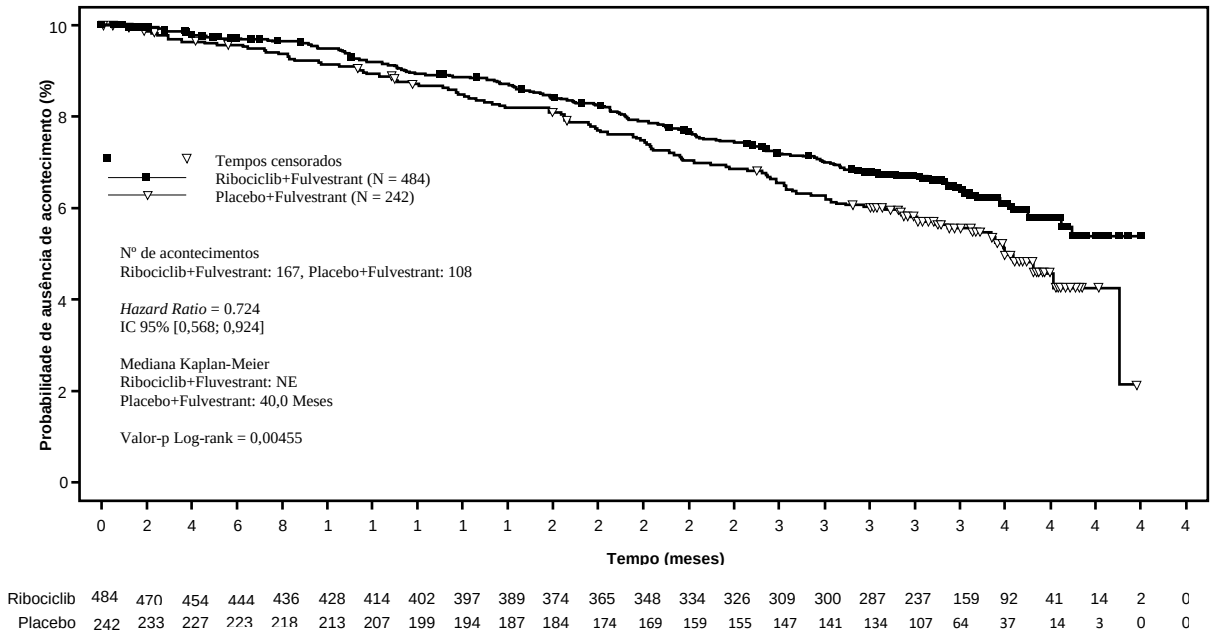
NE = Não estimável

[a] *Hazard ratio* obtido através de modelo Cox PH estratificado de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, terapêutica endócrina prévia.

[b] Valor-p unilateral obtido através de teste log-rank estratificado de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, terapêutica endócrina prévia por TRI. Valor-p é unilateral e é comparado contra o limite de 0,01129 como determinado pela função de consumo alfa de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) para um nível de significância global de 0,025.

[c] *Hazard ratio* obtida através de modelo Cox PH não estratificado.

Figura 9 MONALEESA-3 (F2301) – Curva Kaplan-Meier de SG (análise do conjunto completo de dados [Conjunto total em análise [CTA]) (*cut-off* 3 de junho de 2019)



O teste de Log-rank e o modelo Cox são estratificados por metástases de pulmão e/ou fígado, quimioterapia prévia para doença avançada, e parceiro endócrino por TRI.

O tempo até progressão em terapêutica de próxima linha ou morte (SLP2) em doentes no grupo Kisqali foi mais longo em comparação com doentes no grupo placebo (HR: 0,670 [IC 95%: 0,542; 0,830]) na população global do estudo. A SLP2 mediana foi 39,8 meses (IC 95%: 32,5; NE) para o grupo Kisqali e 29,4 meses (IC 95%: 24,1; 33,1) no grupo placebo.

Doentes idosos

De todos os doentes que receberam Kisqali nos estudos MONALEESA-2 e MONALEESA-3, proporções representativas de doentes tinham ≥65 anos e ≥75 anos de idade (ver secção 5.1). De forma geral, não se observaram diferenças na segurança ou efetividade de Kisqali entre estes doentes e os doentes mais jovens (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal

Nos três estudos principais (MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7), foram tratados com ribociclib 510 (53,8%) doentes com função renal normal, 341 (36%) doentes com compromisso renal ligeiro e 97 (10,2%) doentes com compromisso renal moderado. Não foi incluído nenhum doente com compromisso renal grave. Os resultados de SLP foram consistentes nos doentes com compromisso renal ligeiro e moderado que receberam ribociclib na dose inicial de 600 mg

comparativamente com aqueles com função renal normal. O perfil de segurança foi consistente de forma geral e transversalmente nas coortes renais (ver secção 4.8).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kisqali em todos os subgrupos da população pediátrica em cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de ribociclib foi investigada em doentes com cancro avançado após doses diárias orais de 50 mg a 1200 mg. Indivíduos saudáveis receberam doses orais de 400 mg a 600 mg ou doses diárias repetidas (8 dias) de 400 mg.

Absorção

A média geométrica da biodisponibilidade absoluta de ribociclib após uma dose única oral de 600 mg foi 65,8% em indivíduos saudáveis.

O tempo para atingir a C_{max} (T_{max}) após administração oral de ribociclib foi entre 1 e 4 horas. Ribociclib apresentou aumentos na exposição ligeiramente superiores aos proporcionais (C_{max} e AUC) em todas as doses testadas (50 a 1200 mg). Após administração diária repetida, o estado estacionário foi geralmente atingido após 8 dias e ribociclib acumulou com uma taxa média geométrica de acumulação de 2,51 (intervalo: 0,97 a 6,40).

Efeito dos alimentos
Comparativamente com o estado em jejum, a administração oral de uma dose única de comprimidos revestidos por película 600 mg ribociclib com uma refeição rica em calorias e com elevado teor de gordura, não teve efeito sobre a taxa e extensão de absorção de ribociclib.

Distribuição

A ligação de ribociclib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi aproximadamente 70% e foi independente da concentração (10 a 10 000 ng/ml). Ribociclib foi igualmente distribuído entre os glóbulos vermelhos e o plasma com um rácio mediano *in vivo* sangue-plasma de 1,04. O volume aparente de distribuição no estado estacionário (Vss/F) foi de 1090 L com base na análise farmacocinética da população.

Biotransformação

Os estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que ribociclib é eliminado essencialmente por via hepática principalmente via CYP3A4 no ser humano. Após administração oral de uma dose única de 600 mg de ribociclib [^{14}C] a seres humanos, as principais vias metabólicas para ribociclib incluíram oxidação (desalquilação, C e/ou N-oxigenação, oxidação (-2H)) e combinações entre elas. Conjugados de Fase II de metabolitos de fase I de ribociclib incluíram N-acetilação, sulfatação, conjugação de cisteína, glicosilação e glucoronidação. Ribociclib foi a principal entidade derivada do fármaco encontrada no plasma. Os principais metabolitos em circulação incluíam metabolito M13 (CCI284, N-hidroxilação), M4 (LEQ803, N-desmetilação), e M1 (glucoronido secundário). A atividade clínica (farmacológica e de segurança) de ribociclib deveu-se primariamente ao fármaco principal, com contributo negligenciável dos metabolitos circulantes.

Ribociclib foi extensivamente metabolizado, com o fármaco inalterado representando 17,3% e 12,1% da dose nas fezes e urina, respetivamente. O metabolito LEQ803 foi um metabolito significativo nas excreções representando aproximadamente 13,9% e 3,74% da dose administrada nas fezes e na urina, respetivamente. Foram detetados muitos outros metabolitos tanto nas fezes como na urina em menores quantidades ($\leq$ 2,78% da dose administrada).

Eliminação

A média geométrica plasmática efetiva da semi-vida (baseada no rácio de acumulação) foi 32,0 horas (63% CV) e a média geométrica aparente da depuração oral (CL/F) foi de 25,5 l/hr (66% CV) no estado estacionário com 600 mg em doentes com cancro avançado. Com base numa análise farmacocinética populacional, é expectável que a exposição ao ribociclib em doentes com cancro da mama precoce seja ligeiramente inferior à dos doentes com cancro da mama avançado tratadas com a mesma dose. A média geométrica aparente da semivida plasmática terminal ($T_{1/2}$) de ribociclib variou entre 29,7 e 54,7 horas e a média geométrica CL/F de ribociclib variou entre 39,9 e 77,5 l/hr com 600 mg em estudos com indivíduos saudáveis.

Ribociclib e os seus metabolitos são eliminados principalmente nas fezes, com uma pequena contribuição da via renal. Em 6 indivíduos saudáveis do sexo masculino, após uma dose única oral de ribociclib [^{14}C], 91,7% do total da dose radioativa administrada foi recuperada em 22 dias; as fezes foram a principal via de excreção (69,1%), com 22,6% da dose recuperada na urina.

Linearidade/não-linearidade

Ribociclib apresentou aumentos de exposição ligeiramente superiores aos proporcionais (C_{max} e AUC) em todas as doses de 50 mg a 1200 mg após doses únicas e doses repetidas. Esta análise é limitada pela pequena dimensão das amostras para a maioria dos coortes de dose sendo a maioria dos dados provenientes do coorte da dose de 600 mg dose.

Populações especiais

Compromisso renal

O efeito da função renal na farmacocinética de ribociclib foi avaliado num estudo sobre compromisso renal que incluiu 14 indivíduos saudáveis com função renal normal (Taxa de Filtração Glomerular absoluta [TFGa] ≥90 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro (TFGa 60 a <90 ml/min). 6 indivíduos com compromisso renal moderado (TFGa 30 a <60 ml/min), 7 indivíduos com compromisso renal grave (TFGa 15 a <30 ml/min) e 3 indivíduos com insuficiência renal terminal (IRT) (TFGa <15 ml/min) com uma dose única de ribociclib de 400 mg.

AUCinf aumentou 1,6 vezes, 1,9 vezes e 2,7 vezes, e Cmax aumentou 1,8 vezes, 1,8 vezes e 2,3 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, em relação à exposição em doentes como função renal normal. Uma vez que os estudos de eficácia e segurança de ribociclib incluiram uma grande proporção de doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 5.1), os dados dos indivíduos com compromisso renal moderado ou grave do estudo do compromisso renal foram também comparados com os dados agregados dos indivíduos com função renal normal e compromisso renal ligeiro. Comparativamente aos dados agregados dos indivíduos com função renal normal e compromisso renal ligeiro, AUC_{inf} aumentou 1,6 vezes e 2,2 vezes e C_{max} aumentou 1,5 vezes e 1,9 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado e grave, respetivamente. A diferença no número de vezes não foi calculada para os indivíduos com IRT devido ao reduzido número de indivíduos, mas os resultados indicam um aumento semelhante ou um pouco maior na exposição ao ribociclib comparativamente com indivíduos com compromisso renal grave.

O efeito da função renal na farmacocinética de ribociclib foi também avaliado em doentes com cancro da mama avançado ou metastático incluídos nos estudos de eficácia e segurança onde os doentes receberam a dose inicial de 600 mg (ver secção 5.1). Numa análise por subgrupos dos dados de farmacocinética de estudos com doentes com cancro avançado ou metastático após administração oral de 600 mg de ribociclib, em dose única ou em doses repetidas, a AUC_{inf} e C_{max} de ribociclib em doentes com compromisso renal ligeiro (n=57) ou moderado (n=14) foram comparáveis à AUC_{inf} e C_{max} em doentes com função renal normal (n=86), o que sugere que o compromisso renal ligeiro ou moderado não tem efeito clinicamente relevante na exposição de ribociclib.

Compromisso hepático
Com base num estudo farmacocinético em indivíduos sem cancro com compromisso hepático, o compromisso hepático ligeiro não teve efeito sobre a exposição de ribociclib (ver secção 4.2). A exposição média para ribociclib foi aumentada menos de 2 vezes em doentes com compromisso moderado (média geométrica do rácio [GMR]: 1,44 para C_{max}; 1,28 para AUC_{inf}) e compromisso grave (GMR: 1,32 para C_{max}; 1,29 para AUC_{inf}) (ver secção 4.2).

Com base numa análise farmacocinética da população que incluiu 160 doentes com cancro da mama avançado ou metastático com função hepática normal e 47 doentes com compromisso hepático ligeiro, o compromisso hepático ligeiro não teve efeito sobre a exposição de ribociclib, suportando os resultados do estudo dedicado sobre compromisso hepático. Ribociclib não foi estudado em doentes com cancro da mama com compromisso hepático moderado ou grave.

Efeito da idade, peso, género e raça
A análise farmacocinética da população mostrou que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade, peso corporal ou género sobre a exposição sistémica de ribociclib que necessitasse de um ajuste de dose. Os dados sobre as diferenças na farmacocinética devido à raça são demasiado limitados para tirar conclusões.

Dados sobre interacções *in vitro*

Efeito do ribociclib sobre enzimas do citocromo P450
In vitro, ribociclib é um inibidor reversível da CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4/5 e um inibidor dependente do tempo da CYP3A4/5, em concentrações clinicamente relevantes. Avaliações *in vitro* indicaram que Kisqali não tem potencial para inibir as atividades da CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes. Ribociclib não tem potencial para inibição dependente do tempo da CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6, nem indução da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Os dados *in vitro* indicam que ribociclib não tem potencial para induzir enzimas UGT ou as enzimas CYP, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 via PXR. Assim, é pouco provável que Kisqali afete os substratos destas enzimas. Os dados *in vitro* não são suficientes para excluir o potencial de ribociclib para induzir a CYP2B6 via CAR.

Efeito dos transportadores sobre ribociclib
Ribociclib é um substrato para gp-P *in vitro*, mas com base nos dados de equilíbrio da massa a inibição de gp-P ou BCRP é improvável que afete a extensão da absorção oral de ribociclib em doses terapêuticas. Ribociclib não é um substrato para os transportadores da absorção hepática OATP1B1, OATP1B3 ou OCT-1 *in vitro*.

Efeito do ribociclib sobre os transportadores
Avaliações *in vitro* indicaram que ribociclib tem potencial para inibir as atividades dos transportadores gp-P, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1 OCT2, MATE1 e BSEP. Ribociclib não inibiu OAT1, OAT3 ou MRP2 em concentrações clinicamente relevantes *in vitro.*

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança

Estudos de segurança cardíaca *in vivo* em cães demonstraram prolongamento do intervalo QTc relacionado com a dose e a concentração com uma exposição que se esperava ser atingida em doentes após administração da dose recomendada de 600 mg. Existe também potencial para induzir incidência de contrações ventriculares prematuras (CVP) em doses elevadas (aproximadamente 5 vezes a C_{max} clínica esperada).

Toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida (esquema de tratamento de 3 semanas de tratamento/1 semana sem tratamento) de até 27 semanas de duração em ratos e até 39 semanas de duração em cães, revelaram o sistema hepatobiliar (alterações proliferativas, colestase, cálculos biliares, e bílis espástica) como órgão-alvo primário de toxicidade de toxicidade de ribociclib. Os órgãos-alvo associados com a ação farmacológica de ribociclib nos estudos de dose repetida incluíram medula óssea (hipocelularidade), sistema linfoide (depleção linfoide), mucosa intestinal (atrofia), pele (atrofia), osso (diminuição da formação óssea), rim (degeneração concomitante e regeneração das células epiteliais tubulares) e testículos (atrofia). Para além das alterações atróficas observadas nos testículos, que mostraram uma tendência para a reversibilidade, todas as outras alterações foram totalmente reversíveis após um período de 4 semanas sem tratamento. A exposição a ribociclib em animais nos estudos de toxicidade foi geralmente menor ou igual à observada em doentes a receber doses múltiplas de 600 mg/dia (com base na AUC).

Toxicidade reprodutiva/Fertilidade

Ribociclib demonstrou fetotoxicidade e teratogenicidade em doses que não mostraram toxicidade materna em ratos ou coelhos. Após exposição pré-natal, observaram-se aumentos da incidência de perda após implantação e peso fetal reduzido em ratos e ribociclib foi teratogénico em coelhos com exposições iguais ou inferiores a 1,5 vezes a exposição em humanos, respetivamente, na dose máxima recomendada de 600 mg/dia em doentes com cancro da mama avançado ou metastático com base na AUC.

Em ratos, observaram-se pesos mais baixos dos fetos acompanhados por alterações esqueléticas consideradas transitórias e/ou relacionadas com os pesos mais baixos dos fetos. Em coelhos, observaram-se efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal conforme evidenciados pelo aumento de incidência de anomalias (malformações e alterações esqueléticas, viscerais e externas) e desenvolvimento fetal (pesos mais baixos dos fetos). Estes achados incluíram lóbulos pulmonares reduzidos/pequenos e vasos adicionais no arco aórtico e hérnia no diafragma, lóbulo acessório ausente ou lóbulos pulmonares fundidos (parcialmente) e lóbulos pulmonares acessórios reduzidos/pequenos (30 e 60 mg/kg), décima terceira costela extra/rudimentar e osso hióide deformado e número reduzido de falanges no pólex. Não houve evidência de mortalidade embrio-fetal.

Num estudo de fertilidade realizado em ratos fêmea, ribociclib não afetou a função reprodutiva, a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário inicial em qualquer dose até 300 mg/kg/dia (que é provavelmente uma exposição igual ou inferior à exposição clínica dos doentes à dose máxima recomendada de 600 mg/dia com base na AUC).

Ribociclib não foi avaliado em estudos de fertilidade masculina. Contudo, estudos de toxicidade em ratos e cães revelaram alterações atróficas dos testículos em exposições iguais ou inferiores à exposição em humanos na dose máxima recomendada de 600 mg/dia com base na AUC. Estes efeitos podem estar ligados a um efeito anti-proliferativo direto sobre as células germinativas celulares resultando em atrofia dos túbulos seminíferos.

Ribociclib e os seus metabolitos passaram rapidamente para o leite no rato. A exposição a ribociclib era maior no leite do que no plasma.

Genotoxicidade

Estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos *in vitro* e em sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo* com e sem ativação metabólica não revelaram evidência de um potencial genotóxico de ribociclib.

Carcinogénese

A carcinogenicidade de ribociclib foi avaliada num estudo de 2 anos em ratos.

A administração oral de ribociclib durante 2 anos resultou num aumento da incidência de tumores epiteliais endometriais e hiperplasia glandular e escamosa no útero/cérvix de ratos fêmea a doses ≥300 mg/kg/dia, assim como num aumento da incidência de tumores foliculares nas glândulas tiróides de ratos macho na dose de 50 mg/kg/dia. A exposição média no estado estacionário (AUC_{0-24h}) em ratos fêmea e macho nos quais se observaram alterações neoplásicas foi 1,2 e 1,4 vezes a atingida em doentes na dose recomendada de 600 mg/dia, respetivamente. A exposição média no estado estacionário (AUC_{0-24h}) em ratos fêmea e macho nos quais se observaram alterações neoplásicas foi 2,2 e 2,5 vezes a atingida em doentes na dose 400 mg/dia, respetivamente.

Alterações proliferativas não-neoplásicas adicionais consistiram num aumento dos focos de fígado alterado (células basofílicas e claras) e hiperplasia das células intersticiais do testículo (Leydig), em ratos macho a doses ≥5 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia, respetivamente.

É provável que o mecanismo para os achados da tiróide em ratos machos envolva uma indução enzimática microssomal específica de roedores, o que é considerado como não tendo relevância em humanos. Os efeitos no útero/cérvix e nas células intersticiais testiculares (Leydig) estão relacionados com hipoprolactinemia prolongada secundária à inibição CDK da função celular lactotrófica na hipófise, alterando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Qualquer potencial aumento da razão de estrogénio/progesterona em humanos, através deste mecanismo, seria compensado pela ação inibitória da terapêutica antiestrogénio concomitante sobre a síntese de estrogénio, uma vez que em humanos Kisqali é indicado em associação com agentes que diminuem o estrogénio.

Considerando as diferenças importantes entre roedores e humanos no que diz respeito à síntese e função da prolactina, não se espera que este mecanismo de ação tenha consequências em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Crospovidona tipo A
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Estearato de magnésio
Silica coloidal anidra

Revestimento

Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Lecitina de soja (E322)
Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

1 ano.

6.4 Precauções especiais de conservação

Farmácia: Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC) até 10 meses.
Doente: Conservar a temperatura inferior a 25ºC até 2 meses. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PVC/PCTFE (polivinilclorido/policlorotrifluoroetileno) ou blisters PA/AL/PVC (poliamida/alumínio/polivinilclorido) contendo 14 ou 21 comprimidos revestidos por película.

Embalagens unitárias contendo 21, 42 ou 63 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 63 (3 embalagens de 21), 126 (3 embalagens de 42) ou 189 (3 embalagens de 63) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1221/001-012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2017
Data da última renovação: 04 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	**Data limite**
1. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): A fim de caracterizar melhor a eficácia de Kisqali em combinação com um inibidor da aromatase para o tratamento adjuvante de doentes com cancro da mama precoce positivo para recetores hormonais (HR)-positivo, recetores do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)-negativo com elevado risco de recorrência, o Titular da AIM deve submeter um seguimento de 5 anos da SLDi e SG no estudo NATALEE.	junho de 2027

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos revestidos por película
ribociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

21 comprimidos revestidos por película
42 comprimidos revestidos por película
63 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Introduza os dias da semana começando com o 1º dia do tratamento. Assinale o círculo em cada comprimido tomado.
Tome a sua dose uma vez por dia durante 3 semanas, seguida de 1 semana de intervalo.
Não tome Kisqali esta semana.
Dia
Semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Farmácia: Conservar no frigorífico até 10 meses.
Doente: Conservar a temperatura inferior a 25ºC até 2 meses. Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1221/001	21 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/002	21 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/17/1221/003	42 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/004	42 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/17/1221/005	63 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/006	63 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos revestidos por película
ribociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 63 (3 embalagens de 21) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 126 (3 embalagens de 42) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 189 (3 embalagens de 63) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Farmácia: Conservar no frigorífico até 10 meses.
Doente: Conservar a temperatura inferior a 25ºC até 2 meses. Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1221/007	63 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR <NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos revestidos por película
ribociclib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

21 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.
42 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.
63 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Introduza os dias da semana começando com o 1º dia do tratamento. Assinale o círculo em cada comprimido tomado.
Tome a sua dose uma vez por dia durante 3 semanas, seguida de 1 semana de intervalo.
Não tome Kisqali esta semana.
Dia
Semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Farmácia: Conservar no frigorífico até 10 meses.
Doente: Conservar a temperatura inferior a 25ºC até 2 meses. Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1221/007	63 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/008	63 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/17/1221/009	126 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/010	126 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/17/1221/011	189 comprimidos revestidos por película (em blisters PCTFE/PVC)
EU/1/17/1221/012	189 comprimidos revestidos por película (em blisters PA/Alu/PVC)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kisqali 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisqali 200 mg comprimidos revestidos por película
ribociclib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kisqali 200 mg comprimidos revestidos por película
ribociclib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Kisqali e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Kisqali
3. Como tomar Kisqali
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kisqali
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kisqali e para que é utilizado

O que é Kisqali
Kisqali contém a substância ativa ribociclib, que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidor das cinases dependentes de ciclinas (CDK) 4 e 6.

Para que é usado Kisqali
Kisqali é utilizado em doentes com um tipo de cancro de mama denominado cancro da mama com recetor hormonal positivo e com recetor do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)-negativo, que é:
- localizado na mama ou que possa ter-se espalhado para os gânglios linfáticos na região da mama, sem disseminação detetável para outras partes do corpo, tenha sido removido cirurgicamente e tenha certas características que aumentam o risco de reaparecimento do cancro. É utilizado em combinação com um inibidor da aromatase, que é utilizado como terapêutica hormonal anticancerígena (cancro da mama precoce). As mulheres que não estão na menopausa, e os homens, também serão tratados com um medicamento chamado agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), que bloqueia a produção de algumas hormonas.
- avançado ou metastático. Isto significa que o cancro cresceu fora da mama e se espalhou para os gânglios linfáticos da mama (localmente avançado) ou se espalhou para outras partes do corpo (metastático). Kisqali é utilizado em combinação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant, que são utilizados como terapêuticas anticancerígenas hormonais. As mulheres que não se encontrem ainda em menopausa serão também tratadas com um medicamento chamado agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) que bloqueia a produção de algumas hormonas.

Como atua Kisqali
Kisqali atua interrompendo os sinais de crescimento transmitidos pelas proteínas CDK 4 e 6, impedindo assim as células cancerosas de crescerem e se espalharem. No cancro da mama precoce, pode evitar que o cancro volte após a cirurgia (o tratamento após a cirurgia é denominado terapêutica adjuvante). No cancro da mama avançado ou metastático pode atrasar a progressão do cancro.

Se tiver questões sobre como atua Kisqali ou porque este medicamento lhe foi receitado fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Kisqali

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Estas podem ser diferentes da informação geral neste folheto.

Não tome Kisqali
- se tem alergia a ribociclib, amendoim, soja ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Se pensa que pode ser alérgico, procure aconselhamento do seu médico.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Kisqali.

Se alguma das situações seguintes se aplicar a si antes de tomar Kisqali, informe o seu médico ou farmacêutico:
- Se tiver febre, dor de garganta ou feridas na boca devido a infeções (sinais de nível baixo de glóbulos brancos).
- Se tiver problemas no fígado ou se tiver tido anteriormente algum tipo de doença no fígado.
- Se tiver ou tiver tido problemas cardíacos ou alterações no ritmo cardíaco, tais como batimento cardíaco irregular, incluindo uma condição denominada síndroma do QT longo (prolongamento do intervalo QT) ou níveis baixos de potássio, magnésio, cálcio ou fósforo no sangue.

Se alguma das situações seguintes se aplicar a si durante o tratamento com Kisqali, informe o seu médico ou farmacêutico:
- Se tiver uma associação de qualquer um dos seguintes sintomas: erupção na pele, pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre alta, sintomas tipo gripais e nódulos linfáticos aumentados (podem ser sinais de reação na pele grave).
  No caso de reação na pele grave, o seu médico irá pedir-lhe que pare imediatamente o tratamento com Kisqali.
- Dificuldade em respirar, tosse e falta de ar (podem ser sinais de problemas pulmonares ou respiratórios).
  Se necessário, o seu médico pode interromper ou reduzir a sua dose de Kisqali ou decidir parar o tratamento com Kisqali permanentemente.

Monitorização durante o tratamento com Kisqali
Irá realizar análises regulares ao sangue antes e durante o tratamento com Kisqali para avaliar a função do fígado e a quantidade de células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) e eletrólitos (sais sanguíneos incluindo potássio, cálcio, magnésio e fosfato) no seu organismo. A atividade do seu coração também será monitorizada antes e durante o tratamento com Kisqali com um exame denominado eletrocardiograma (ECG). Se necessário, serão realizados exames adicionais para avaliar a sua função renal durante o tratamento com Kisqali. Se necessário, o seu médico poderá reduzir a dose de Kisqali ou interromper temporariamente para permitir a recuperação do fígado, do rim, das células sanguíneas, dos níveis eletrolíticos ou da atividade cardíaca. O seu médico pode também decidir suspender definitivamente o seu tratamento com Kisqali.

Crianças e adolescentes
Kisqali não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Kisqali
Antes de tomar Kisqali, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, medicamentos à base de plantas ou suplementos, porque podem influenciar o efeito

de Kisqali. Depois de ter inciado o tratamento com Kisqali, informe sempre o seu médico se lhe for prescrito um novo medicamento.
Incluindo nomeadamente:

- Tamoxifeno, outro medicamento utilizado no tratamento do cancro da mama.
- Alguns medicamentos para tratar infeções fúngicas, tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol ou posaconazol.
- Alguns medicamentos utilizados para tratar VIH/SIDA tais como ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir e efavirenz.
- Alguns medicamentos utilizados para tratar ataques ou convulsões (antiepiléticos) tais como carbamazepina e fenitoína.
- Hipericão (também conhecido por *Hypericum perforatum*) – um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão e outras condições.
- Alguns medicamentos utilizados para tratar problemas de ritmo cardíaco ou tensão arterial elevada tais como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol e verapamilo.
- Antimaláricos tais como cloroquina.
- Antibióticos tais como claritromicina, telitromicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, levofloxacina e azitromicina.
- Alguns medicamentos utilizados para sedação ou anestesia tais como midazolam.
- Alguns medicamentos utilizados como anti-psicóticos tais como haloperidol.
- Medicamentos utilizados para tratar angina tais como bepridil.
- Metadona, utilizado para tratamento de dor e dependência de opiáceos.
- Medicamentos como ondansetron por via endovenosa, utilizados para prevenção de náuseas e vómitos provocados pela quimioterapia (tratamento com medicamentos contra o cancro).

Kisqali pode aumentar ou reduzir os níveis no sangue de outros medicamentos. Incluindo nomeadamente:

- Medicamentos utilizados para tratar sintomas de hiperplasia benigna da próstata tais como alfuzosina.
- Tamoxifeno, outro medicamento utilizado no tratamento do cancro da mama.
- Antiarrítmicos tais como amiodarona ou quinidina.
- Anti-psicóticos tais como pimozida ou quetiapina.
- Medicamentos utilizados para melhorar os níveis de gordura no sangue tais como sinvastatina ou lovastatina, pitavastatina, pravastatina ou rosuvastatina.
- Medicamentos utilizados para tratar os níveis elevados de açucar no sangue (por ex. diabetes) tais como metformina.
- Medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos tais como digoxina.
- Medicamentos utilizados para tratar hipertensão arterial pulmonar e disfunção erétil tais como sildenafil.
- Medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial baixa ou a enxaqueca tais como ergotamina ou dihidroergotamina.
- Alguns medicamentos utilizados para tratar ataques epiléticos ou que são utilizados para sedação ou anestesia tais como midazolam.
- Medicamentos utilizados para tratar distúrbios do sono tais como triazolam.
- Analgésicos tais como alfentanilo e fentanilo.
- Medicamentos utilizados para o tratamento de problemas gastrointestinais tais como cisaprida.
- Medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de um transplante de órgãos tais como tacrolímus, sirolímus e ciclosporina (também usada para tratar a inflamação na artrite reumatoide e psoríase).
- Everolímus, utilizado em diversos tipos de cancro e esclerose tuberosa (também utilizado para prevenir a rejeição de um transplante de órgão).

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas se o medicamento que toma é algum dos enumerados acima.

Kisqali com alimentos e bebidas
Não coma toranjas ou alimentos que contenham toranja nem beba sumos que contenham toranja durante o tratamento com Kisqali. Estes podem alterar o modo como Kisqali é processado no seu organismo e podem aumentar a quantidade de Kisqali na corrente sanguínea.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

O seu médico irá falar consigo sobre os potenciais riscos de tomar Kisqali durante a gravidez.

Gravidez e mulheres com potencial para engravidar
Kisqali não deve ser utilizado durante a gravidez pois pode ser prejudicial para o seu bebé. Se for uma mulher com potencial para engravidar deverá ter um teste de gravidez negativo antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Deve utilizar contraceção efetiva (por exemplo um método de contraceção de dupla barreira como o preservativo ou o diafragma) enquanto estiver a tomar Kisqali e durante pelo menos 21 dias após a última dose. Consulte o seu médico sobre as opções para contraceção efetiva.

Amamentação
Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Kisqali e durante pelo menos 21 dias após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas
O tratamento com Kisqali pode provocar cansaço (fadiga), tonturas ou sensação de andar à roda. Por este motivo, deve tomar precaução ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com Kisqali.

Kisqali contém lecitina de soja
Se for alérgico ao amendoim ou soja, não utilize este medicamento.

3. Como tomar Kisqali

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá dizer-lhe exatamente quantos comprimidos deve tomar e em que dia os deve tomar. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Não altere a dose de Kisqali ou o esquema posológico sem falar com o seu médico.

Não exceda a dose recomendada prescrita pelo seu médico.

Que quantidade de Kisqali devo tomar

	Dose inicial recomendada de Kisqali	**Número de comprimidos**
Cancro da mama precoce	400 mg uma vez por dia	2 comprimidos de 200 mg
Cancro da mama avançado ou metastático	600 mg uma vez por dia	3 comprimidos de 200 mg
Nota: um ciclo de tratamento dura 28 dias. Tome Kisqali uma vez por dia apenas nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. **Não tome Kisqali nos dias 22 a 28 do ciclo.**		

- A embalagem exterior da embalagem de Kisqali inclui um "calendário" que lhe permite registar a dose diária de Kisqali através de um círculo em cada comprimido que tomar ao longo dos 28 dias do ciclo.
- O seu médico dir-lhe-á exatamente quantos comprimidos de Kisqali deve tomar. Em certas situações (por ex. no caso de problemas do fígado ou dos rins) o seu médico pode dar-lhe indicações para tomar uma dose mais baixa de Kisqali.

É muito importante que siga as instruções do seu médico. Se tiver alguns efeitos indesejáveis o seu médico pode pedir-lhe que tome uma dose mais baixa, que interrompa o tratamento com Kisqali ou que o suspenda definitivamente.

Quando tomar Kisqali
Tome Kisqali uma vez por dia sempre à mesma hora do dia, de preferência de manhã. Isto irá ajudá-lo a recordar quando deve tomar o medicamento e a identificar quaisquer efeitos indesejáveis que possam ocorrer, para que possa contactar o seu médico imediatamente.

Como tomar Kisqali
Os comprimidos Kisqali devem ser engolidos inteiros (os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de ingeridos). Não tome qualquer comprimido que esteja partido, esmagado ou danificado.

Kisqali com alimentos e bebidas
Deve tomar Kisqali uma vez por dia todos os dias sempre à mesma hora do dia, de preferência de manhã. Pode tomá-lo com ou sem alimentos.

Durante quanto tempo tomar Kisqali
Tome Kisqali uma vez por dia nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Continue o tratamento com Kisqali enquanto o seu médico lhe disser para o fazer.

No cancro da mama precoce, recomenda-se um máximo de 3 anos de duração de tratamento. No cancro da mama avançado ou metastático este é um tratamento de longo prazo. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tomar mais Kisqali do que deveria
Se tomou demasiados comprimidos, ou se alguém tomou os seus comprimidos, contacte imediatamente um médico ou hospital para aconselhamento. Mostre a embalagem de Kisqali. Pode ser necessário tratamento médico.

Se falhar uma dose de Kisqali
Se vomitar após ter tomado a dose ou se se esqueceu de a tomar ignore essa dose nesse dia. Tome a dose seguinte à hora habitual no dia seguinte.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que deixou de tomar. Em vez disso, espere até à hora da dose seguinte planeada e tome a dose habitual.

Se parar de tomar Kisqali
Se pensa que a sua dose é demasiado alta ou demasiado baixa, contacte o seu médico. Não pare de tomar Kisqali a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Parar o seu tratamento com Kisqali pode provocar o agravamento do seu cancro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Leia cuidadosamente esta secção. Os efeitos indesejáveis que podem ser graves são apresentados em primeiro lugar ("**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves**"), seguidos de todos os outros efeitos indesejáveis ("**Outros efeitos indesejáveis possíveis**") por ordem decrescente de frequência.

Cancro da mama precoce
Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.
O seu médico pode pedir-lhe que tome uma dose mais baixa, que interrompa o tratamento com Kisqali ou que o suspenda definitivamente. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas durante o tratamento com Kisqali:

- Febre, suores ou arrepios, tosse, sintomas semelhantes a uma gripe, perda de peso, falta de ar, expetoração com sangue, feridas no corpo, zonas do corpo mais quentes ou doridas, diarreia ou dor de estômago, ou sentimento de cansaço (sinais ou sintomas de infeções). *Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).*
- Febre, arrepios, fraqueza e infeções frequentes com sintomas tais como dor de garganta e feridas na boca. Estes podem ser sinais tanto de um nível baixo de glóbulos brancos (m*uito frequentes, podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)* como de um nível baixo de linfócitos, que são um tipo específico de glóbulos brancos (*frequentes, podem afetar até 1 em 10 pessoas*).
- Alteração dos resultados das análises ao sangue que dão informação acerca da saúde do fígado (testes de função hepática anormais). *Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).*
- Hemorragias espontâneas ou hematomas (nódoas negras) (sinais de níveis baixos de plaquetas). *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).*
- Níveis baixos de potássio no sangue, o que pode levar a perturbações no ritmo do coração. *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas.*
- Dor no peito ou desconforto, alterações no ritmo cardíaco (acelerado ou lento), palpitações, sensação de cabeça oca, desmaio, tonturas, lábios azulados, falta de ar, inchaço (edema) dos membros inferiores ou da pele (estes podem ser sinais de problemas cardíacos). *Frequentes* (*podem afetar até 1 em 10 pessoas.*
- Cansaço, pele amarela com comichão ou amarelecimento do branco dos olhos, náuseas ou vómitos, perda de apetite, dor na parte superior direita da barriga (abdómen), urina escura ou castanha, hemorragias ou hematomas (nódoas negras) mais fáceis do que o normal (estes podem ser sinais de um problema no fígado). *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas.*
- Inflamação dos pulmões, o que pode causar tosse seca, dor no peito, febre, falta de ar e dificuldade em respirar (estes podem ser sinais de doença pulmonar intersticial/pneumonite que, caso seja grave, pode apresentar um risco de vida). *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas.*
- Dor de garganta ou feridas na boca com um episódio único de febre de, pelo menos, 38,3 C ou febre superior a 38ºC durante mais de uma hora e/ou com infeção (neutropenia febril). *Pouco Frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas.*

Outros efeitos indesejáveis possíveis
Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)*
- Dor de garganta, corrimento nasal febre (sinais de uma infeção do trato respiratório)
- Micção frequente e dolorosa (sinais de uma infeção do trato urinário)
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Dor de cabeça
- Fadiga (cansaço)
- Astenia (fraqueza)
- Alopecia (queda de cabelo ou cabelo mais fraco)
- Diarreia
- Obstipação (prisão de ventre)
- Tosse
- Dor abdominal (de barriga)
- Pirexia (febre)

Frequentes (*pode afetar até 1 em 10 pessoas)*
- Erupção na pele
- Tonturas ou atordoamento

- Cansaço, palidez (sinal potencial de um nível baixo de glóbulos vermelhos, anemia)
- Vómitos
- Prurido (comichão)
- Edema periférico (mãos, tornozelos e pés inchados)
- Dispneia (falta de ar, dificuldade em respirar)
- Estomatite (aftas com inflamação das gengivas)
- Dor orofaríngea (dor de garganta)
- Nível baixo de cálcio no sangue, o que pode por vezes provocar cãibras
- Redução do apetite
- Resultados de testes renais no sangue alterados (nível elevado de creatinina no sangue)

Cancro da mama avançado ou metastático
Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.
O seu médico pode pedir-lhe que tome uma dose mais baixa, que interrompa o tratamento com Kisqali ou que o suspenda definitivamente. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas durante o tratamento com Kisqali:
- Febre, suores ou arrepios, tosse, sintomas semelhantes a uma gripe, perda de peso, falta de ar, expetoração com sangue, feridas no corpo, zonas do corpo mais quentes ou doridas, diarreia ou dor de estômago, ou sentimento de cansaço (sinais ou sintomas de infeções). *Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).*
- Febre, arrepios, fraqueza e infeções frequentes com sintomas tais como dor de garganta e feridas na boca (sinais de um nível baixo de leucócitos ou linfócitos, que são tipos de glóbulos brancos). *Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).*
- Alteração dos resultados das análises ao sangue que dão informação acerca da saúde do fígado (análises alteradasda função do fígado). *Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).*
- Hemorragias espontâneas ou hematomas (sinais de níveis baixos de plaquetas). *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).*
- Dor de garganta ou feridas na boca com um episódio único de febre de, pelo menos, 38,3 C ou febre superior a 38ºC durante mais de uma hora e/ou com infeção (neutropenia febril). *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).*
- Cansaço, pele amarela com comichão ou amarelecimento do branco dos olhos, náuseas ou vómitos, perda de apetite, dor na parte superior direita da barriga (abdómen), urina escura ou castanha, hemorragias ou hematomas (nódoas negras) mais fáceis do que o normal (estes podem ser sinais de um problema no fígado). *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).*
- Níveis baixos de potássio no sangue, o que pode levar a perturbações no ritmo do coração. *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).*
- Dor no peito ou desconforto, alterações no ritmo cardíaco (acelerado ou lento), palpitações, sensação de cabeça oca, desmaio, tonturas, lábios azulados, falta de ar, inchaço (edema) dos membros inferiores ou da pele (estes podem ser sinais de problemas cardíacos). *Frequentes* (*podem afetar até 1 em 10 pessoas).*
- Inflamação dos pulmões, o que pode causar tosse seca, dor no peito, febre, falta de ar e dificuldade em respirar (estes podem ser sinais de doença pulmonar intersticial/pneumonite que, caso seja grave, pode apresentar um risco de vida). *Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).*
- Infeção grave com frequência cardíaca aumentada, falta de ar ou respiração acelerada, febre e arrepios (estes podem ser sinais de septicémia, uma infeção no sistema sanguíneo que pode colocar a vida em risco). *Não frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas).*
- Reação na pele grave que pode incluir uma associação de qualquer um dos seguintes sintomas: erupção na pele, pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre alta, sintomas tipo gripais, nódulos linfáticos aumentados (necrólise epidérmica tóxica [NET]). *Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).*

Outros efeitos indesejáveis possíveis
Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)*
- Cansaço, palidez (sinal potencial de um nível baixo de glóbulos vermelhos, anemia)
- Dor de garganta, corrimento nasal, febre (sinais de uma infeção no trato respiratório)
- Micção frequente e dolorosa (sinais de uma infeção do trato urinário)
- Falta de apetite
- Dor de cabeça
- Tonturas ou atordoamento
- Dispenia (falta de ar, dificuldade em respirar)
- Tosse
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Diarreia
- Vómitos
- Obstipação (prisão de ventre)
- Dor abdominal (de barriga)
- Estomatite (aftas com inflamação das gengivas)
- Dispepsia (mal-estar de estômago, indigestão, azia)
- Alopecia (queda de cabelo ou cabelo mais fraco)
- Erupção na pele
- Prurido (comichão)
- Dor nas costas
- Fadiga (cansaço)
- Edema periférico (mãos, tornozelos e pés inchados)
- Pirexia (febre)
- Astenia (fraqueza)

Frequentes (*pode afetar até 1 em 10 pessoas)*
- Dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia (sinais de gastroenterite, infeção no trato gastrointestinal)
- Nível baixo de cálcio no sangue, o que pode por vezes provocar cãibras
- Nível baixo de fosfato no sangue
- Vertigem (sensação de andar à roda)
- Olhos lacrimejantes
- Olhos secos
- Nível reduzido de potássio no sangue, o que pode levar a distúrbios no ritmo do coração
- Disgeusia (sabor estranho na boca)
- Pele seca
- Eritema (vermelhidão da pele)
- Vitiligo (perda de coloração da pele na forma de manchas)
- Dor orofaríngea (dor de garganta)
- Boca seca
- Resultados de testes renais no sangue alterados (nível elevado de creatinina no sangue)

Raros (*podem afetar até 1 em 1000 pessoas)*
- Uma reação cutânea que provoca manchas ou placas vermelhas na pele que podem ter a aparência de um alvo ou um "olho de boi", com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme).

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kisqali

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Farmácia: Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC) até 10 meses.
Doente: Conservar a temperatura inferior a 25ºC até 2 meses. Conservar na embalagem de origem.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou se tiver quaisquer sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kisqali
- A substância ativa é ribociclib. Cada comprimido revestido por película contém sucinato de ribociclib equivalente a 200 mg de ribociclib.
- Os outros componentes são:
  Núcleo do comprimido: celulose microcristalina; crospovidona tipo A; hidroxipropilcelulose de baixa substituição; estearato de magnésio; silica coloidal anidra.
  Material de revestimento: óxido de ferro negro (E172); óxido de ferro vermelho (E172); lecitina de soja (E322) (ver “Kisqali contém lecitina de soja” na secção 2); álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado); talco; dióxido de titânio (E171); goma xantana.

Qual o aspeto de Kisqali e conteúdo da embalagem
Kisqali é fornecido em comprimidos revestidos por película em blisters.

Os comprimidos revestidos por película são de cor violeta acinzentado claro, sem ranhura, redondos, com gravação “RIC” numa face e “NVR” na outra face.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: Embalagens contendo 21, 42 ou 63 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 63 (3 embalagens de 21), 126 (3 embalagens de 42) ou 189 (3 embalagens de 63) comprimidos revestidos por película.
Embalagens de Kisqali contendo 63 comprimidos destinadas a doentes a tomar a dose diária de ribociclib de 600 mg (3 comprimidos uma vez por dia).
Embalagens de Kisqali contendo 42 comprimidos destinadas a doentes a tomar a dose diária de ribociclib de 400 mg (2 comprimidos uma vez por dia).
Embalagens de Kisqali contendo 21 comprimidos destinadas a doentes a tomar a dose diária mais baixa de ribociclib de 200 mg (1 comprimido uma vez por dia).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu