

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kisqali 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller ribociklibsuccinat motsvarande 200 mg ribociklib (ribociclib.).

Hjälpämnen med känd effekt

1 filmdragerad tablett innehåller 0,344 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljust grållila, utan skåra, rund, med avfasade kanter (ungefärlig diameter: 11,1 mm), präglad med "RIC" på den ena sidan och "NVR" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tidig bröstcancer

Kisqali i kombination med en aromatashämmare är indicerat som adjuvant behandling av patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) tidig bröstcancer med hög risk för återfall (se avsnitt 5.1 för urvalskriterier).

Till pre- eller perimenopausala kvinnor, eller män, ska behandling med aromatashämmare kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist (LHRH-agonist).

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Kisqali ska sättas in av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

HR-positiv, HER2-negativ testning

Patienturval för behandling med Kisqali baserat på tumöruttrycket av HR och HER2 bör bedömas med en CE-märkt *in vitro*-diagnostisk (IVD) medicinteknisk produkt avsedd för detta syfte. Om CE-märkt IVD inte är tillgänglig bör ett alternativt validerat test användas.

Dosering

Tidig bröstcancer

Rekommenderad dos är 400 mg (två 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket totalt ger en behandlingscykel på 28 dagar. Hos patienter med tidig bröstcancer ska Kisqali tas till dess att 3 års behandling slutförts, eller till sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet inträffar.

När Kisqali används i kombination med en aromatashämmare (AI), ska AI tas peroralt en gång dagligen under hela 28-dagars cykeln. Läs produktresumén för aromatashämmaren för ytterligare information.

Hos pre- eller perimenopausala kvinnor, eller män, ska aromatashämmaren kombineras med en LHRH-agonist.

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket totalt ger en behandlingscykel på 28 dagar. Hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer ska behandlingen pågå så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

När Kisqali används i kombination med en AI ska AI tas peroralt en gång dagligen under hela 28-dagarscykeln. Läs produktresumén för AI för ytterligare information.

När Kisqali används i kombination med fulvestrant ska fulvestrant administreras intramuskulärt dag 1, 15 och 29, och därefter en gång i månaden. Se produktresumén för fulvestrant för ytterligare information.

Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis.

Dosändringar

För att hantera allvarliga eller intolerabla biverkningar kan tillfälligt behandlingsavbrott, dosminskning eller utsättning av Kisqali bli nödvändigt. Vid behov av dosminskning, se rekommenderade riktlinjer i tabell 1.

Tabell 1 Rekommenderade riktlinjer för dosminskning

	Kisqali	
	Dos	Antal 200 mg-tabletter
Tidig bröstcancer		
Startdos	400 mg/dag	2
Dosminskning	200 mg*/dag	1
Avancerad eller metastaserad bröstcancer		
Startdos	600 mg/dag	3
Första dosminskningen	400 mg/dag	2
Andra dosminskningen	200 mg*/dag	1
*Om ytterligare minskning till en dos under 200 mg/dag krävs ska behandlingen sättas ut permanent.		

I tabell 2, 3, 4, 5 och 6 sammanfattas rekommendationerna för uppehåll, dosminskning eller utsättning av Kisqali vid specifika biverkningar. Behandlande läkares kliniska omdöme ska vara vägledande för behandlingen av varje patient, baserat på den individuella nytta-riskbedömningen (se avsnitt 4.4).

Komplett blodstatus krävs innan behandling med Kisqali sätts in. Efter påbörjad behandling ska komplett blodstatus analyseras varannan vecka under de första 2 cyklerna, därefter i början av de nästföljande 4 cyklerna och sedan om kliniskt indicerat.

Tabell 2 Dosändring och hantering av neutropeni

	Grad 1 eller 2* (ANC 1 000/mm ³ - ≤LLN)	Grad 3* (ANC 500 - <1 000/mm ³)	Grad 3* febril neutropeni**	Grad 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropeni	Ingen dosjustering krävs.	Behandlings-uppehåll tills återhämtning skett till grad ≤2. Återuppta Kisqali med samma dos. Om toxicitet av grad 3 återkommer: behandlings-uppehåll tills återhämtning skett till grad ≤2, återuppta sedan Kisqali minskat med en dosnivå.	Behandlings-uppehåll tills återhämtning skett till grad ≤2. Återuppta Kisqali minskat med en dosnivå.	Behandlings-uppehåll tills återhämtning skett till grad ≤2. Återuppta Kisqali minskat med en dosnivå.
*Gradering enligt CTCAE version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **Neutropeni grad 3 med feber >38,3 °C vid ett tillfälle (eller 38 °C och över i mer än en timme och/eller samtidig infektion) ANC = absolute neutrophil count (absolut neutrofilantal), LLN = lower limit of normal (lägsta normalvärde)				

Leverfunktionen ska kontrolleras innan behandling med Kisqali sätts in. Efter påbörjad behandling ska leverfunktionen kontrolleras varannan vecka under de första 2 cyklerna, därefter i början av de nästföljande 4 cyklerna och sedan om kliniskt indicerat. Vid avvikande värden av grad ≥2 rekommenderas tätare kontroller.

Tabell 3 Dosändring och hantering av hepatobiliär toxicitet

	Grad 1* (> ULN – 3 x ULN)	Grad 2* (>3 till 5 x ULN)	Grad 3* (>5 till 20 x ULN)	Grad 4* (>20 x ULN)
Ökning av ASAT och/eller ALAT från baseline**, utan ökning av totalt bilirubin över 2 x ULN	Ingen dosjustering krävs.	Baseline grad <2: Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till ≤ graden vid baseline, återuppta sedan Kisqali med samma dos. Om grad 2 återuppträder, återuppta Kisqali minskat med en dosnivå.	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till ≤ graden vid baseline, återuppta sedan Kisqali minskat med en dosnivå. Om grad 3 återuppträder, sätt ut Kisqali.	Sätt ut Kisqali.
		Baseline grad = 2: Inget behandlings- uppehåll.		
Kombinerad ökning av ASAT och/eller ALAT samtidigt med ökning av totalt bilirubin, ingen kolestas	Om patienten får ALAT och/eller ASAT-värden på > 3 x ULN och samtidigt totalt bilirubin på >2 x ULN oavsett grad vid baseline, ska Kisqali sättas ut.			

*Grad enligt CTCAE version 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events)
**Baseline = innan start av behandling
ULN= upper limit of normal (övre normalvärde)

EKG ska tas hos alla patienter innan behandling med Kisqali sätts in.

Behandling med Kisqali ska enbart sättas in hos patienter med QTcF värden under 450 msek.

Efter behandlingsstart ska EKG mätningen upprepas omkring dag 14 i den första cykeln och därefter om kliniskt indicerat.

Om QTcF-förlängning konstateras under behandlingen rekommenderas att EKG tas med tätare intervall hos patienter med tidig, avancerad eller metastaserad bröstcancer.

Tabell 4 Dosändring och hantering av QT-förlängning

QTcF* förlängning	Tidig bröstcancer	Avancerad eller metastaserad bröstcancer
>480 msek och ≤500 msek	Dosuppehåll av Kisqali till QTcF återgått till <481 msek.	
	Återuppta med samma dos.	Minska till nästa lägre dosnivå.
	Om QTcF ≥481 msek återuppträder, gör ett behandlingsuppehåll med Kisqali till QTcF återgått till <481 msek, återuppta sedan behandlingen med nästa lägre dosnivå.	
>500 msek	Dosuppehåll av Kisqali till QTcF återgått till <481 msek, återuppta sedan behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om QTcF >500 msek återkommer, sätt ut Kisqali.	
Om QTcF-intervallet är längre än 500 msek eller visar en förändring från baseline med mer än 60 msek i kombination med torsade de pointes eller polymorf kammartakykardi eller tecken/symtom på allvarlig arytmi, sätt ut Kisqali permanent.		
Notera: Om ytterligare dosminskningar krävs vid dosen 200 mg ska Kisqali sättas ut.		
*QTcF = QT-intervall korregerat enligt Fridericias formel.		

Tabell 5 Dosändring och hantering av ILD/pneumonit

	Grad 1* (asymtomatisk)	Grad 2* (symtomatisk)	Grad 3 eller 4* (allvarlig)
ILD/pneumonit	Ingen dosjustering krävs. Sätt in lämplig läkemedelsbehandling och övervaka såsom kliniskt indicerat.	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤1, återuppta sedan Kisqali med nästa lägre dosnivå**.	Sätt ut Kisqali.
*Grad enligt CTCAE version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)			
**En individualiserad risk-nytta bedömning ska göras när återinsättning av Kisqali övervägs.			
ILD = interstitiell lungsjukdom			

Tabell 6 Dosändring och hantering av övriga toxiciteter*

Övriga toxiciteter	Grad 1 eller 2**	Grad 3**	Grad 4**
	Ingen dosjustering krävs. Sätt in lämplig läkemedelsbehandling och övervaka såsom kliniskt indicerat.	Behandlingsuppehåll tills återhämtning skett till grad ≤1, återuppta sedan Kisqali med samma dos. Om grad 3 toxicitet återkommer ska Kisqali återupptas med nästa lägre dosnivå.	Sätt ut Kisqali.
*Undantaget neutropeni, levertoxicitet, förlängt QT-intervall och ILD/pneumonit.			
**Grad enligt CTCAE version 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events)			

Se produktresumén för co-administrerad AI, fulvestrant eller LHRH-agonist för riktlinjer avseende dosjustering och annan relevant säkerhetsinformation vid toxicitet.

Dosändring då Kisqali används tillsammans med starka CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare ska undvikas och alternativ samtidig läkemedelsbehandling med mindre potential att hämma CYP3A4 bör övervägas. Om patienten måste behandlas med en stark CYP3A4-hämmare och ribociklib samtidigt ska Kisqali-dosen sänkas (se avsnitt 4.5).

För patienter som tar 600 mg ribociklib dagligen och för vilka samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, ska dosen minskas till 400 mg.

För patienter som tar 400 mg ribociklib dagligen och för vilka samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, ska dosen minskas ytterligare till 200 mg.

För patienter vars dos minskats till 200 mg ribociklib dagligen och där samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, ska behandlingen med Kisqali avbrytas.

På grund av individuella olikheter är de rekommenderade dosjusteringarna inte optimala för alla patienter, och noggrann övervakning av tecken på toxicitet rekommenderas. Om den starka hämmaren sätts ut ska Kisqali-dosen återupptas med den dos som användes innan den starka CYP3A4-hämmaren sattes in, efter att det har gått en tid motsvarande minst 5 halveringstider för den starka CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. En startdos på 200 mg rekommenderas för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Kisqali har inte studerats hos bröstcancerpatienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med tidig bröstcancer med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer behövs ingen dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A); patienter med måttlig (Child-Pugh klass B) och kraftig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) kan ha ökad exponering (mindre än 2-faldig) för ribociklib och en startdos med 400 mg Kisqali en gång dagligen rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kisqali för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Dosen behöver inte justeras för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Kisqali tas peroralt en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 4.5). Patienter bör uppmanas att ta sin dos vid ungefär samma tidpunkt varje dag, helst på morgonen. Om patienten kräks efter att ha tagit sin dos eller missar en dos ska en ytterligare dos inte tas den dagen. Nästa ordinerade dos ska tas vid den vanliga tidpunkten. Tabletterna ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas före intaget. Tabletten ska inte tas om den är sönder, sprucken eller skadad på annat sätt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kritisk visceral sjukdom

Effekten och säkerheten av ribociklib har inte studerats hos patienter med kritisk visceral sjukdom.

Neutropeni

Beroende på neutropeniens svårighetsgrad kan uppehåll, dosminskning eller utsättning av behandlingen med Kisqali bli nödvändigt, enligt riktlinjerna i tabell 2 (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hepatobiliär toxicitet

Leverfunktionsprover ska tas innan behandling med Kisqali sätts in. Efter insatt behandling ska leverfunktionen övervakas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Beroende på hur kraftig transaminasökningen är kan uppehåll, dosminskning eller utsättning av behandlingen med Kisqali bli nödvändigt, enligt riktlinjerna i tabell 3 (se avsnitt 4.2 och 4.8). Inga rekommendationer har fastställts för patienter med förhöjda ASAT/ALAT-värden av grad ≥ 3 vid baseline.

Förlängt QT-intervall

Användning av Kisqali bör undvikas hos patienter som redan har, eller som löper betydande risk att utveckla, QTc-förlängning. Detta gäller patienter:

- med långt QT-syndrom
- med okontrollerad eller betydande hjärtsjukdom, såsom nyligen genomgången hjärtinfarkt, hjärtsvikt, instabil angina eller bradyarytmier
- med avvikande elektrolytvärden.

Användning av Kisqali tillsammans med läkemedel som antingen är kända för att förlänga QTc-intervallet och/eller vara starka CYP3A4-hämmare ska undvikas, eftersom det kan leda till en kliniskt betydelsefull förlängning av QTcF-intervallet (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1). Om behandling med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas ska dosen justeras enligt beskrivning i avsnitt 4.2.

Baserat på resultaten från studie E2301 (MONALEESA-7), rekommenderas inte Kisqali för användning i kombination med tamoxifen (se avsnitt 4,8 och 5.1).

Tidig bröstcancer

I studie O1230C (NATALEE) observerades förlängt QTcF-intervall med >60 msek från baseline hos 19 (0,8 %) patienter som fick Kisqali plus AI.

EKG ska utvärderas innan behandlingen inleds. Behandling med Kisqali ska endast sättas in till patienter med QTcF-värden under 450 msek. EKG ska upprepas omkring dag 14 i den första cykeln och därefter om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter med tidig bröstcancer ska lämplig kontroll av serumelektrolyter (kalium, kalcium, fosfat och magnesium) ske före behandlingsstart, i början av de första 6 cyklerna och därefter om kliniskt indicerat. Avvikande värden ska korrigeras innan behandling med Kisqali sätts in och under behandling med Kisqali.

Baserat på den observerade QT-förlängningen under behandling kan uppehåll, dosminskning eller utsättning av Kisqali behövas enligt riktlinjerna i tabell 4 (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

I studie E2301 (MONALEESA-7) observerades förlängt QTcF-intervall med >60 msek från baseline hos 14/87 patienter (16,1 %) som fick Kisqali plus tamoxifen och hos 18/245 patienter (7,3 %) som fick Kisqali plus en icke-steroid aromatashämmare (NSAI).

EKG ska tas innan behandlingen inleds. Behandling med Kisqali ska endast sättas in till patienter med QTcF-värden under 450 msek. EKG ska upprepas omkring dag 14 i den första cykeln och därefter om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer ska lämplig kontroll av serum-elektrolyter (kalium, kalcium, fosfat och magnesium) ske före behandlingsstart, i början av de första 6 cyklerna och därefter om kliniskt indicerat. Avvikande värden ska korrigeras innan behandling med Kisqali sätts in och under behandling med Kisqali.

Beroende på den observerade QT-förlängningen under behandlingen kan uppehåll, dosminskning eller utsättning av Kisqali behövas enligt riktlinjerna i tabell 4 (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Allvarliga hudreaktioner

Toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats vid behandling med Kisqali. Vid förekomst av symptom eller tecken som tyder på allvarliga hudreaktioner (t.ex. progressiva utbredda hudutslag, ofta med blåsor eller slemhinneskador) ska behandlingen med Kisqali avbrytas omedelbart.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats med Kisqali. Patienterna ska övervakas för lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit, vilka kan inkludera hypoxi, hosta och dyspné. Dosjusteringar ska hanteras i enlighet med tabell 5 (se avsnitt 4.2).

Baserat på svårighetsgraden av ILD/pneumonit, vilken kan vara dödlig, kan dosuppehåll, dosminskning eller utsättning av Kisqali krävas enligt beskrivningen i tabell 5 (se avsnitt 4.2).

Förhöjt blodkreatinin

Ribociklib kan orsaka förhöjt blodkreatinin som en hämmare av de renala transportörerna organisk katjontransportör 2 (OCT2) och multiläkemedels- och toxinutdrivande transportör 1 (MATE1), vilka är involverade i den aktiva utsöndringen av kreatinin från proximala tubuli (se avsnitt 4.5). Vid förhöjt blodkreatinin under behandling rekommenderas att ytterligare utvärdering av njurfunktionen genomförs för att utesluta nedsatt njurfunktion.

CYP3A4 substrat

Ribociklib är en stark CYP3A4 hämmare vid dosen 600 mg och en måttlig CYP3A4-hämmare vid dosen 400 mg. Således kan ribociklib interagera med läkemedel som metaboliseras via CYP3A4, som kan leda till ökade serumkoncentrationer av CYP3A4-substrat (se avsnitt 4.5). Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning med känsliga CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index. Produktresumén för den andra produkten bör konsulteras för rekommendationer gällande samtidig administrering med CYP3A4-hämmare.

Nedsatt njurfunktion

Den rekommenderade startdosen på 200 mg för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion beräknas resultera i cirka 45 % lägre exponering jämfört med den ordinarie startdosen på 600 mg hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer med normal njurfunktion. Effekten vid denna startdos har inte studerats. Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, med noggrann övervakning för tecken på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod medan de tar Kisqali och i minst 21 dagar efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Sojalecitin

Kisqali innehåller sojalecitin. Patienter som är överkänsliga mot jordnöt eller soja ska inte ta Kisqali (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Substanser som kan öka plasmakoncentrationen av ribociklib

Ribociklib metaboliseras främst av CYP3A4. Läkemedel som kan påverka CYP3A4-enzymets aktivitet kan därför förändra ribociklibs farmakokinetik. Samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ritonavir (100 mg två gånger dagligen i 14 dagar) och en engångsdos ribociklib om 400 mg, ökade exponeringen (AUC_{inf}) och max-koncentrationen (C_{max}) för ribociklib hos friska försökspersoner med 3,2 respektive 1,7 gånger, jämfört med då enbart en engångsdos ribociklib om 400 mg administrerades. C_{max} och AUC_{last} för LEQ803 (en viktig metabolit av ribociklib som svarar för mindre än 10 % av exponeringen för modersubstansen) minskade med 96 % respektive 98 %. Det uppskattades i fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) simuleringar med samtidig administrering av ritonavir (100 mg två gånger dagligen) att steady-state C_{max} och AUC_{0-24h} för ribociklib (400 mg en gång dagligen) ökade med 1,5 respektive 1,8 gånger.

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare måste undvikas, vilket bland annat omfattar de följande: klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, verapamil och vorikonazol (se avsnitt 4.4). Alternativa läkemedelsprodukter för samtidig administrering som har lägre potential att hämma CYP3A4 ska övervägas och patienterna bör övervakas avseende biverkningar relaterade till ribociklib (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Om samtidig administrering av Kisqali och en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas ska Kisqali-dosen ändras enligt beskrivningen i avsnitt 4.2. Det saknas dock kliniska data för dessa dosjusteringar. På grund av individuella olikheter är de rekommenderade dosjusteringarna inte optimala för alla patienter, och noggrann övervakning med tanke på biverkningar relaterade till ribociklib rekommenderas. Vid toxicitet som är relaterad till ribociklib ska dosen ändras eller behandlingsuppehåll göras tills reaktionen gått tillbaka (se avsnitt 4.2 och 5.2). Om den starka CYP3A4-hämmaren sätts ut ska, efter att det har gått en tid motsvarande minst 5 halveringstider för CYP3A4-hämmaren (se produktresumén för den aktuella CYP3A4-hämmaren), Kisqali återupptas med den dos som användes innan den starka CYP3A4-hämmaren sattes in.

PBPK-simuleringar antyder att vid en 600 mg dos av ribociklib kan en måttlig CYP3A4-hämmare (erytromycin) öka ribociklib steady state C_{max} och AUC med 1,1 respektive 1,1 gånger. PBPK-simuleringar antyder att en måttlig CYP3A4-hämmare kan öka C_{max} och AUC för ribociklib 400 mg steady state med 1,1 respektive 1,2 gånger. Vid en daglig dos med 200 mg beräknades effekten vara en 1,3 respektive 1,5-faldig ökning av steady state C_{max} och AUC. Ingen dosjustering av ribociklib krävs vid start av behandling med svaga eller måttliga CYP3A4-hämmare. Dock rekommenderas övervakning av ribociklib-relaterade biverkningar.

Patienterna ska instrueras att undvika intag av grapefrukt och grapefruktjuice. Dessa är kända för att hämma cytokrom CYP3A4-enzym och kan öka exponeringen för ribociklib.

Substanser som kan minska plasmakoncentrationen av ribociklib

Samtidig administrering av den starka CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg dagligen i 14 dagar) och en engångsdos ribociklib om 600 mg, minskade AUC_{inf} och C_{max} för ribociklib med 89 % respektive 81 % jämfört med då enbart en engångsdos ribociklib om 600 mg administrerades till friska försökspersoner. C_{max} för metaboliten LEQ803 ökade med 1,7 gånger och AUC_{inf} med 27 %. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare kan därför leda till lägre exponering och därmed en risk för bristande effekt. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare, t.ex. fenytoin, rifampicin, karbamazepin och johannesört (*Hypericum perforatum*), ska därför undvikas. Alternativa läkemedel utan eller med minimal potential att inducera CYP3A4 ska övervägas.

Effekten av en måttlig CYP3A4-inducerare på ribociklibexponering har inte studerats. PBPK-simuleringar tyder på att en måttlig CYP3A4-inducerare (efavirenz) kan minska C_{max} och AUC för

ribociklib vid steady state med 55 % respektive 74 %, vid en ribociklib dos om 400 mg och med 52 % respektive 71 % vid en ribociklib dos om 600 mg. Samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare kan därför leda till minskad exponering och därmed en risk för nedsatt effekt, särskilt hos patienter som behandlats med ribociklib 400 mg eller 200 mg dagligen.

Substanter vars plasmakoncentration kan påverkas av Kisqali

Ribociklib är en måttlig till stark CYP3A4-hämmare och kan interagera med läkemedelssubstrat som metaboliseras via CYP3A4. Detta kan leda till förhöjda serumkoncentrationer av det läkemedel som tas samtidigt.

Samtidig administrering av midazolam (CYP3A4-substrat) och multipla doser Kisqali (400 mg) ökade midazolamexponeringen med 280 % (3,8 gånger) hos friska försökspersoner jämfört med då enbart midazolam administrerades. PBPK-simuleringar tyder på att Kisqali, när det ges i dosen 600 mg, kan förväntas öka AUC för midazolam 5,2 gånger. När ribociklib administreras samtidigt med andra läkemedel måste som regel produktresumén för det andra läkemedlet konsulteras för rekommendationer om administrering samtidigt med CYP3A4-hämmare. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av känsliga CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (se avsnitt 4.4). För känsliga CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index, t.ex. alfentamil, ciklosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus och takrolimus, kan dosen behöva sänkas eftersom ribociklib kan öka exponeringen för dessa.

Samtidig administrering av ribociklib och följande CYP3A4-substrat ska undvikas: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam och triazolam.

Samtidig administrering av koffein (CYP1A2-substrat) och multipla doser Kisqali (400 mg) ökade koffeinxponeringen med 20 % (1,2 gånger) hos friska försökspersoner jämfört med då enbart koffein administrerades. Enligt simuleringar med PBPK-modeller vid den kliniskt relevanta dosen 600 mg förväntas endast en svagt hämmande effekt av ribociklib på CYP1A2-substrat (<2-faldig ökning av AUC).

Substanter som är substrat till transportproteiner

In vitro-utvärderingar visade att ribociklib har potential att hämma aktiviteten hos läkemedelstransportörerna Pgp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 och BSEP. Försiktighet och övervakning av toxicitet rekommenderas under samtidig behandling med känsliga substrat av dessa transportörer som uppvisar ett smalt terapeutiskt index, inklusive men inte begränsat till digoxin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin och metformin.

Interaktioner mellan läkemedel och livsmedel

Kisqali kan tas med eller utan föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Läkemedel som höjer gastriskt pH

Ribociklib är lösligt vid pH 4,5 och lägre, samt i biologiskt relevanta media (vid pH 5,0 och 6,5). Samtidig administrering av ribociklib och läkemedel som höjer gastriskt pH har inte undersökts i någon klinisk studie. Dock sågs inget förändrat upptag av ribociklib i populationsfarmakokinetiska och icke-kompartments farmakokinetiska analyser.

Läkemedelsinteraktion mellan ribociklib och letrozol

Data från en klinisk studie på patienter med bröstcancer och en populationsfarmakokinetisk analys visade inte på någon läkemedelsinteraktion mellan ribociklib och letrozol efter samtidig administrering av dessa läkemedel.

Läkemedelsinteraktion mellan ribociklib och anastrozol

Data från en klinisk studie på patienter med bröstcancer visade inte på någon kliniskt relevant läkemedelsinteraktion mellan ribociklib och anastrozol efter samtidig administrering av dessa läkemedel.

Läkemedelsinteraktion mellan ribociklib och fulvestrant

Data från en klinisk studie på patienter med bröstcancer visade inte på några kliniskt relevanta effekter av fulvestrant på exponeringen för ribociklib efter samtidig administrering av dessa läkemedel.

Läkemedelsinteraktion mellan ribociklib och tamoxifen

Data från en klinisk studie på patienter med bröstcancer visade att exponeringen för tamoxifen ökade ungefär 2-faldigt efter samtidig administrering av ribociklib och tamoxifen.

Läkemedelsinteraktion mellan ribociklib och orala preventivmedel

Inga studier av läkemedelsinteraktioner mellan ribociklib och orala preventivmedel har utförts (se avsnitt 4.6).

Förväntade interaktioner

Antiarytmika och andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

Samtidig administrering av Kisqali och läkemedel som man vet kan förlänga QT-intervallet såsom antiarytmika (bland annat amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin och sotalol) och andra läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet (bland annat klorokin, halofantrin, klaritromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azitromycin, haloperidol, metadon, moxifloxacin, bepridil, pimozid och intravenöst ondansetron) ska undvikas (se avsnitt 4.4). Kisqali rekommenderas inte heller i kombination med tamoxifen (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Graviditetsstatus ska verifieras före behandling med Kisqali inleds.

Fertila kvinnor som får Kisqali ska använda effektiv preventivmetod (t.ex. dubbel barriärmetod) under behandlingen och i minst 21 dagar efter att behandlingen med Kisqali har avslutats.

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Baserat på resultat av djurstudier kan ribociklib orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3). Kisqali rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om ribociklib utsöndras i bröstmjölken. Det finns inga data om effekterna av ribociklib på barnet som ammas eller på mjölkproduktionen. Ribociklib och dess metaboliter passerade lätt över till mjölken hos lakterande råttor. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av ribociklib på fertiliteten. Baserat på djurstudier kan ribociklib försämra fertiliteten hos fertila män (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kisqali har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner om de känner sig trötta eller drabbas av yrsel eller vertigo under behandlingen med Kisqali (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Tidig bröstcancer

De vanligaste biverkningarna (rapporterade med en frekvens ≥ 20 %) i datasetet där frekvensen för Kisqali plus aromatashämmare (AI) översteg frekvensen för enbart AI var neutropeni, infektioner, illamående, huvudvärk, trötthet, leukopeni och avvikande leverfunktionsvärden.

De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 (rapporterade med en frekvens ≥ 2 %) i datasetet där frekvensen för Kisqali plus aromatashämmare (AI) översteg frekvensen för enbart AI var neutropeni, avvikande leverfunktionsvärden och leukopeni.

Dossänkning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, gjordes hos 22,8 % av patienterna som fick Kisqali plus AI i den kliniska fas III studien. Permanent utsättning rapporterades hos 19,7 % av patienterna som fick Kisqali plus AI i den kliniska fas III studien.

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

De vanligaste biverkningarna (rapporterade med en frekvens ≥ 20 %) i det sammanslagna datasetet där frekvensen för Kisqali plus någon kombination översteg frekvensen för placebo plus någon kombination var neutropeni, infektioner, illamående, trötthet, diarré, leukopeni, kräkningar, huvudvärk, förstoppning, alopeci, hosta, hudutslag, ryggsmärta, anemi och avvikande leverfunktionsvärden.

De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 (rapporterade med en frekvens ≥ 2 %) i det sammanslagna datasetet där frekvensen för Kisqali plus någon kombination översteg frekvensen för placebo plus någon kombination var neutropeni, leukopeni, avvikande leverfunktionsvärden, lymfopeni, infektioner, ryggsmärta, anemi, trötthet, hypofosfatemi och kräkningar.

Dossänkning på grund av biverkningar, oavsett orsakssamband, gjordes hos 39,5 % av patienterna som fick Kisqali i de kliniska fas III-studierna oavsett kombination. Permanent utsättning rapporterades hos 8,7 % av patienterna som fick Kisqali och någon kombination i de kliniska fas III-studierna.

Tabell över biverkningar

Tidig bröstcancer

Den totala säkerhetsbedömningen av Kisqali baseras på ett dataset från 2 525 patienter som fick Kisqali i kombination med AI och som deltog i den randomiserade, öppna, fas III kliniska studien NATALEE.

Mediandurationen för exponering för ribociklib i hela studien var 33,0 månader, där 69,4 % av patienterna exponerades i >24 månader och 42,8 % av patienterna fullföljde 36-månadersbehandlingen med ribociklib.

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

Den totala säkerhetsbedömningen av Kisqali baseras på sammanslagna dataset från 1 065 patienter som fick Kisqali i kombination med endokrin behandling (N=582 i kombination med en aromatashämmare och N=483 i kombination med fulvestrant) och som deltog i de randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska fas III-studierna MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI-subgruppen och MONALEESA-3.

Mediandurationen för exponering för studiebehandling i de sammanslagna fas III-studierna var 19,2 månader, där 61,7 % av patienterna exponerades i ≥ 12 månader.

Biverkningar från de kliniska fas III-studierna (tabell 7) hos patienter med tidig bröstcancer och avancerad eller metastaserad bröstcancer är angivna enligt MedDRA-systemets organklasser. Inom varje organklass rangordnas biverkningarna efter frekvens med den vanligaste biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 7 Biverkningar rapporterade i de kliniska fas III-studierna och efter marknads godkännande

Frekvens	Patienter med tidig bröstcancer med startdos 400 mg ribociklib	Patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer med startdos 600 mg ribociklib
Infektioner och infestationer		
Mycket vanliga	Infektioner ¹	Infektioner ¹
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Neutropeni, leukopeni	Neutropeni, leukopeni, anemi, lymfopeni
Vanliga	Anemi, trombocytopeni, lymfopeni	Trombocytopeni, febril neutropeni
Mindre vanliga	Febril neutropeni	-
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	-	Nedsatt aptit
Vanliga	Hypokalcemi, hypokalemi, nedsatt aptit	Hypokalcemi, hypokalemi, hypofosfatemi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Huvudvärk	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Yrsel	Vertigo
Ögon		
Vanliga	-	Ökad tårproduktion, torra ögon
Hjärtat		
Vanliga	-	Svimning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Mycket vanliga	Hosta	Dyspné, hosta
Vanliga	Dyspné, interstitiell lungsjukdom (ILD) / pneumonit	Interstitiell lungsjukdom (ILD) / pneumonit
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Illamående, diarré, förstoppning, buksmärtor ²	Illamående, diarré, kräkningar, förstoppning, buksmärtor ² , stomatit, dyspepsi
Vanliga	Kräkningar, stomatit ³	Dysgeusi
Lever och gallvägar		
Vanliga	Levertoxicitet ⁴	Levertoxicitet ⁴
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Alopeci	Alopeci, utslag ⁵ , klåda
Vanliga	Utslag ⁵ , pruritus	Torr hud, erytem, vitiligo
Sällsynta	-	Erythema multiforme
Ingen känd frekvens	-	Toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga	-	Ryggsmärta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Trötthet, kraftlöshet, pyrex	Trötthet, perifert ödem, pyrex, kraftlöshet
Vanliga	Perifert ödem, orofaryngeal smärta	Orofaryngeal smärta, muntorrhet
Undersökningar och provtagningar		
Mycket vanliga	Avvikande leverfunktionsvärden ⁶	Avvikande leverfunktionsvärden ⁶
Vanliga	Förhöjt blodkreatinin, QT-förlängning på EKG	Förhöjt blodkreatinin, QT-förlängning på EKG
¹ Infektioner: urinvägsinfektion, luftvägsinfektion, gastroenterit (endast hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer), sepsis (<1% endast hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer). ² Buksmärta: buksmärta, smärta i övre delen av buken. ³ Stomatit för tidig bröstcancer inkluderar: stomatit, mukositis. ⁴ Levertoxicitet: hepatisk cytolys, hepatocellulära skador (endast hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer), läkemedelsorsakad leverskada (<1% hos patienter med tidig bröstcancer och hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer), levertoxicitet, leversvikt (endast hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer), autoimmun hepatit (enstaka fall hos patienter med tidig bröstcancer och enstaka fall hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer). ⁵ Utslag: utslag, makulopapulöst utslag, utslag med klåda. ⁶ Avvikande leverfunktionsvärden: förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt bilirubin i blodet.		

Beskrivning av valda biverkningar

Neutropeni

I fas III studien hos patienter med tidig bröstcancer var neutropeni den mest rapporterade biverkningen (62,5 %) och en grad 3 eller 4 sänkning av neutrofilantal (baserat på laboratorieanalys) rapporterades hos 45,1 % av patienterna som fick Kisqali plus en aromatishämmare (AI).

Bland patienterna med tidig bröstcancer som hade neutropeni av grad 2, 3 eller 4, debuterade biverkningen efter i median 0,6 månader. Tiden i median innan biverkningar av grad ≥ 3 gått tillbaka (till normalvärde eller grad <3) var 0,3 månader i Kisqali plus AI gruppen efter behandlingsuppehåll och/eller dosminskning och/eller utsättning. Febril neutropeni rapporterades hos 0,3 % av patienterna som exponerades för Kisqali plus AI. Behandlingsutsättning på grund av neutropeni var lågt (1,1 %) hos patienter som fick Kisqali plus AI (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I fas III studierna hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer var neutropeni den mest rapporterade biverkningen (75,4 %) och sänkt neutrofilantal av grad 3 eller 4 (baserat på laboratorieanalys) rapporterades hos 62,0 % av patienterna som fick Kisqali plus någon kombination.

Bland patienterna med avancerad eller metastaserad bröstcancer som hade neutropeni av grad 2, 3 eller 4 debuterade biverkningen efter i median 17 dagar. Tiden i median innan biverkningar av grad ≥ 3 gått tillbaka (till normalvärde eller grad <3) var 12 dagar i grupperna som fick Kisqali plus någon kombination efter behandlingsuppehåll och/eller dosminskning och/eller utsättning. Febril neutropeni rapporterades hos cirka 1,7 % av patienterna som exponerades för Kisqali i fas III-studierna. Behandlingsutsättning på grund av neutropeni var låg (0,8 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Alla patienter ska instrueras att rapportera eventuell feber omedelbart.

Hepatobiliär toxicitet

I de kliniska fas III studierna hos patienter med tidig bröstcancer och avancerad eller metastaserad bröstcancer observerades ökning av transaminaser.

I fas III studien hos patienter med tidig bröstcancer inträffade hepatobiliära toxiska händelser hos en högre andel av patienterna i Kisqali plus AI gruppen jämfört med i gruppen som fick enbart AI (26,4 % mot 11,2 %). Fler biverkningar av grad 3/4 rapporterades hos patienter som fick Kisqali plus AI (8,6 % mot 1,7 %). Samtidig ökning av ALAT eller ASAT till mer än tre gånger det övre

normalvärdet och totalt bilirubin till mer än två gånger det övre normalvärdet, med normalt alkaliskt fosfatas, inträffade hos 8 patienter som behandlades med KISQALI plus AI (hos 6 patienter återgick ALAT eller ASAT nivåer till normala inom 65 till 303 dagar efter KISQALI sattes ut).

Behandlingsuppehåll på grund av hepatobiliär toxicitet rapporterades hos 12,4 % av patienterna med tidig bröstcancer som behandlades med KISQALI plus AI, främst orsakat av förhöjt ALAT (10,1 %) och/eller ASAT (6,8 %). Dosjustering på grund av hepatobiliär toxicitet rapporterades hos 2,6 % av patienterna som behandlades med KISQALI plus AI, främst orsakat av förhöjt ALAT (1,9 %) och/eller ASAT (0,6 %). Behandlingen med KISQALI sattes ut på grund av avvikande leverfunktionsvärden eller levertoxicitet hos 8,9 % respektive 0,1 % av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I den kliniska fas III studien hos patienter med tidig bröstcancer inträffade 80,9 % (165/204) av ökningarna av ASAT eller ALAT till grad 3 eller 4 under de 6 första behandlingsmånaderna. Bland patienterna som fick en ALAT/ASAT ökning till grad 3 eller 4 debuterade biverkningen efter i median 2,8 månader i gruppen som fick KISQALI plus AI. Mediantiden till biverkningen återgått (till normalvärde eller grad ≤ 2) var 0,7 månader i KISQALI plus AI gruppen.

I de kliniska fas III-studierna hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer inträffade hepatobiliära toxiska händelser hos en högre andel av patienterna i grupperna som fick KISQALI plus någon kombination än i grupperna som fick placebo plus någon kombination (27,3 % respektive 19,6 %). Fler biverkningar av grad 3/4 rapporterades hos de patienter som behandlades med KISQALI plus någon kombination (13,2 % respektive 6,1 %). Förhöjt ALAT av grad 3 eller 4 (11,2 % i KISQALI- och 1,7 % i placebogrupperna) och ASAT (7,8 % i KISQALI- och 2,1 % i placebogrupperna) rapporterades. Samtidig ökning av ALAT eller ASAT till mer än tre gånger det övre normalvärdet och totalt bilirubin till mer än två gånger det övre normalvärdet, med normalt alkaliskt fosfatas och utan kolestas, inträffade hos 6 patienter (4 patienter i studie A2301 [MONALEESA-2] vars nivåer återgick till de normala inom 154 dagar och 2 patienter i studie F2301 [MONALEESA-3] vars nivåer återgick till de normala inom 121 respektive 532 dagar efter utsättning av KISQALI). Inga fall rapporterades i studie E2301 (MONALEESA-7).

Behandlingsuppehåll och/eller dosjustering på grund av hepatobiliär toxicitet rapporterades hos 12,3 % av patienterna med avancerad eller metastaserad bröstcancer som fick KISQALI plus någon kombination, främst orsakat av förhöjt ALAT (7,9 %) och/eller ASAT (7,3 %). Utsättning av behandlingen med KISQALI plus någon kombination på grund av avvikande leverfunktionsvärden eller hepatotoxicitet inträffade hos 2,4 % respektive 0,3 % av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I de kliniska fas III-studierna hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer inträffade 70,9 % (90/127) av ökningarna av ALAT eller ASAT till grad 3 eller 4 under de 6 första behandlingsmånaderna. Bland patienterna som fick en ALAT/ASAT-ökning till grad 3 eller 4 debuterade biverkningen efter i median 92 dagar i grupperna som fick KISQALI plus någon kombination. Mediantiden innan biverkningen gått tillbaka (till normalvärde eller grad ≤ 2) var 21 dagar i grupperna som fick KISQALI plus någon kombination.

QT-förlängning

I fas III studien hos patienter med tidig bröstcancer rapporterades förlängt QT-intervall hos 5,3 % av patienterna i gruppen som fick KISQALI plus AI och 1,4 % hos patienterna som fick enbart AI. I KISQALI plus AI gruppen, rapporterades förlängning av QT-intervall huvudsakligen som förlängt QT-intervall på EKG (4,3 %), vilket var den enda bekräftade biverkningen med KISQALI. Dosuppehåll på grund av förlängt QT på EKG och svimning rapporterades hos 1,1 % av patienterna som behandlades med KISQALI. Dosjustering på grund av förlängt QT på EKG rapporterades hos 0,1 % av patienterna som behandlades med KISQALI.

En central analys av EKG-data visade 10 patienter (0,4 %) och 4 patienter (0,2 %) med minst ett QTcF-intervall efter baseline >480 msek i KISQALI plus AI gruppen respektive AI enbart gruppen. Bland de patienter som hade QTcF-förlängning >480 msek i KISQALI plus AI gruppen var mediantiden till debut 15 dagar och dessa förändringar var reversibla med doseringsuppehåll och/eller dosjustering. Förändring i QTcF-intervall >60 msek från baseline observerades hos 19 patienter (0,8 %) i KISQALI

plus AI gruppen och QTcF-intervall >500 msek efter baseline observerades hos 3 patienter (0,1 %) i Kisqali plus AI gruppen.

I studien E2301 (MONALEESA-7) hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer var den observerade genomsnittliga QTcF-förlängningen från baseline cirka 10 msek större i undergruppen som fick tamoxifen plus placebo än i undergruppen som fick NSAI plus placebo, vilket tyder på att enbart tamoxifen hade en QTcF-förlängande effekt som kan bidra till de QTcF-värden som sågs i gruppen som fick Kisqali plus tamoxifen. I placebogruppen inträffade en ökning av QTcF-intervall på >60 msek från baseline hos 6/90 patienter (6,7 %) som fick tamoxifen och hos 0 patienter som fick en NSAI (se avsnitt 5.2). En QTcF-förlängning på >60 msek från baseline observerades hos 14/87 patienter (16,1 %) som fick Kisqali plus tamoxifen och hos 18/245 patienter (7,3 %) som fick Kisqali plus en NSAI. Kisqali rekommenderas inte i kombination med tamoxifen (se avsnitt 5.1).

I de kliniska fas III-studierna fick 9,3 % av patienterna med avancerad eller metastaserad bröstcancer i grupperna som fick Kisqali plus aromatashämmare eller fulvestrant och 3,5 % av patienterna i grupperna som fick placebo plus aromatashämmare eller fulvestrant förlängt QT-intervall vid minst ett tillfälle (inklusive förlängt QT på EKG och svimning). En genomgång av EKG-data visade att 15 patienter (1,4 %) hade ett QTcF-värde efter baseline på >500 msek, och 61 patienter (5,8 %) hade en ökning av QTcF-intervallen från baseline på >60 msek. Inget fall av torsades de pointes rapporterades. Behandlingsuppehåll/dosjustering med anledning av QT-förlängning på EKG och svimning rapporterades hos 2,9 % av patienterna som fick Kisqali plus aromatashämmare eller fulvestrant.

Analysen av EKG-data visade att 55 patienter (5,2 %) i grupperna som fick Kisqali plus aromatashämmare eller fulvestrant och 12 patienter (1,5 %) i grupperna som fick placebo plus aromatashämmare eller fulvestrant hade minst ett QTcF-värde efter baseline på >480 msek. Bland de patienter som fick ett förlängt QTcF-värde på >480 msek debuterade biverkningen efter i median 15 dagar oavsett kombination. Förändringen var reversibel vid behandlingsuppehåll och/eller dosminskning (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

I den kliniska fas III studien hos patienter med tidig bröstcancer behandlades 983 patienter med lätt nedsatt njurfunktion och 71 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med ribociklib. Ingen patient med kraftigt nedsatt njurfunktion inkluderades (se avsnitt 5.1).

I de tre pivotala studierna behandlades 341 patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer med lätt nedsatt njurfunktion och 97 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med ribociklib. Ingen patient med kraftigt nedsatt njurfunktion inkluderades (se avsnitt 5.1). Det fanns ett samband mellan graden av nedsatt njurfunktion vid baseline och blodkreatinivärden under behandling. Något ökade frekvenser av QT-förlängning och trombocytopeni sågs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. För övervakning och rekommendationer för dosjustering för dessa toxiciteter se avsnitt 4.2 och 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsade erfarenheter från rapporterade fall av överdosering av Kisqali. I händelse av en överdos, kan symtom som illamående och kräkningar uppträda. Dessutom kan hematologisk toxicitet (t.ex. neutropeni, trombocytopeni) och eventuellt QTc-förlängning förekomma. Allmänt understödjande vård ska sättas in efter behov vid alla fall av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare ATC-kod: L01EF02

Verkningsmekanism

Ribociklib är en selektiv hämmare av cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6, vilket resulterar i värden för 50 % hämning (IC_{50}) på 0,01 (4,3 ng/ml) respektive 0,039 μ M (16,9 ng/ml) i biokemiska analyser. Dessa kinaser aktiveras när de binds till D-cykliner och spelar en viktig roll i signalvägarna som leder till cellcykelprogression och celledelning. Cyklin D–CDK4/6-komplexet reglerar cellcykelns progression genom fosforylering av retinoblastomproteinet (pRb).

In vitro minskade ribociklib pRb-fosforyleringen, vilket resulterade i arrest i G1-fasen av cellcykeln, minskad celledelning och en senescent fenotyp härrörande från bröstcancermodeller. *In vivo* ledde behandling med enbart ribociklib till tumörregression vilket korrelerade med hämning av pRb-fosforylering.

I *in vivo*-studier användes en xenograftmodell från patienter med östrogenreceptorpositiv bröstcancer i vilken man studerade en kombination av ribociklib och antiöstrogener (t.ex. letrozol). Då sågs en kraftigare hämning av tumörtillväxten med bibehållen tumörregression och fördröjd förnyad tillväxt av tumören efter behandlingsavbrott jämfört med vid användning av varje substans för sig. När det ges till patienter kan ribociklib också vara immunmodulerande, minska regulatoriska T-celler och relativa nivåer av CD3+ T-celler. Den tumörhämmande effekten av ribociklib i kombination med fulvestrant *in vivo* har även analyserats hos möss med nedsatt immunförsvar som bar på ZR751 ER-positivt xenograft av human bröstcancer där kombinationen med fulvestrant ledde till fullständig hämning av tumörtillväxten.

När man testade bröstcancercellinjer med känt ER-status visade sig ribociklib vara mer effektivt på ER-positiva cancercellinjer än ER-negativa. I de prekliniska modeller som hittills har testats krävdes intakt pRb för ribociklibaktivitet.

Hjärtats elektrofysiologi

Seriella trippel-EKG:n togs efter en engångsdos och vid steady state för att bedöma ribociklibs effekt på QTc-intervallet hos patienter med avancerad cancer. En farmakokinetisk-farmakodynamisk analys omfattade totalt 997 patienter som behandlades med ribociklib i doser från 50 till 1 200 mg. Analysen tyder på att ribociklib ökar QTc-intervallet på ett koncentrationsberoende sätt.

Hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer var den beräknade genomsnittliga förändringen av QTcF från baseline för 600 mg Kisqali i kombination med NSAI eller fulvestrant 22,0 msek (90 % KI: 20,56; 23,44) respektive 23,7 msek (90 % KI: 22,31; 25,08) vid geometriskt medel- C_{max} vid steady state, jämfört med 34,7 msek (90 % KI: 31,64; 37,78) i kombination med tamoxifen (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med tidig bröstcancer finns en liknande koncentrationsberoende ökning av QTc-intervallet. Den uppskattade QTcF-medelförändringen från baseline bedöms vara lägre hos patienter med tidig bröstcancer som behandlats med 400 mg Kisqali jämfört med patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer som behandlats med 600 mg Kisqali.

Klinisk effekt och säkerhet

Tidig bröstcancer

Studie CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali utvärderades i en randomiserad, öppen, multicenter, klinisk fas III studie för behandling av pre-/postmenopausala kvinnor, och män, med HR-positiv, HER-2 negativ, tidig bröstcancer med

anatomiskt stadium II eller III oberoende av lymfkörtelstatus, med hög risk för återfall, i kombination med en aromatashämmare (AI, letrozol eller anastrozol) jämfört med AI enbart, som var:

- Anatomiskt stadium grupp IIB-III eller
- Anatomiskt stadium grupp IIA som var antingen:
 - Lymfkörtelpositiv eller
 - Lymfkörtelnegativ med:
 - Histologisk grad 3 eller
 - Histologisk grad 2 med något av följande kriterier:
 - Ki67 $\geq 20\%$
 - Högrisk enligt genexpressionstest

Premenopausala kvinnor, och män, fick även goserelin. Enligt TNM-kriterier inkluderade NATALEE patienter med lymfkörtelengagemang, eller om inget lymfkörtelengagemang; antingen tumörstorlek > 5cm, eller tumörstorlek 2-5 cm med grad 2 (och hög genomisk risk eller Ki67 $\geq 20\%$) eller grad 3.

Totalt 5 101 patienter, inklusive 20 manliga patienter, randomiserades i ett 1:1 förhållande till att få antingen Kisqali 400 mg och AI (n=2 549) eller AI enbart (n=2 552). Randomiseringen stratifierades efter anatomiskt stadium (grupp II [n=2 154 (42,2 %)] versus grupp III [n=2 947 (57,8 %)]), tidigare behandling (neoadjuvant/adjuvant kemoterapi Ja [n=4 432 (86,9 %)] versus Nej [n=669 (13,1 %)]), menopausal status (premenopausala kvinnor och män [n=2 253 (44,2 %)] versus postmenopausala kvinnor [n=2 848 (55,8 %)] och region (Nordamerika/Västeuropa/Oceanien [n=3 128 (61,3 %)] versus resten av världen [n=1 973 (38,7 %)]). Kisqali gavs peroralt i dosen 400 mg under 21 dagar i rad följt av 7 dagar utan behandling, i kombination med letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg peroralt en gång dagligen i 28 dagar. Goserelin gavs i en dos om 3,6 mg som injicerbart subkutant implantat administrerat på dag 1 i varje 28-dagars cykel. Behandling med Kisqali fortsatte till dess att 3 års behandling från datumet för randomisering slutförts (ca 39 cykler).

Patienterna som inkluderades i studien hade en medianålder på 52 år (intervall 24 till 90). 15,2 % av patienterna var 65 år och äldre, inklusive 123 patienter (2,4 %) som var 75 år och äldre. Patienterna som inkluderades var kaukasier (73,4 %), asiater (13,2 %) och svarta eller afroamerikaner (1,7 %). Samtliga patienter hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. Totalt 88,2 % av patienterna hade fått kemoterapi neoadjuvant eller adjuvant och 71,6 % hade fått endokrin behandling neoadjuvant eller adjuvant inom 12 månader före studiestart.

Det primära effektmåttet i studien var invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS), definierat som tiden från randomisering till första förekomsten av: lokalt invasivt återfall i bröstet, regionalt invasivt återfall, fjärrecidiv, död (oavsett orsak), kontralateral invasiv bröstcancer eller andra primär invasiv icke-bröstcancer (exklusive basalcellkarcinom och skivepitelkarcinom).

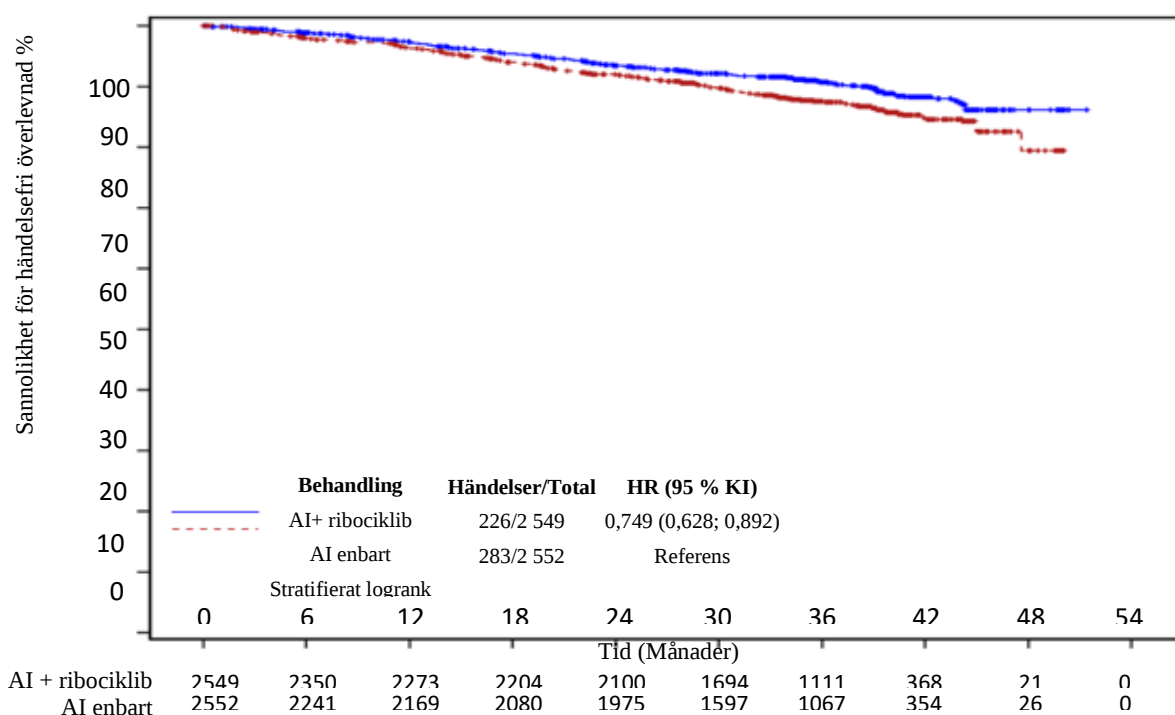
Det primära effektmåttet i studien uppfylldes vid den primära analysen (brytdatum 11 januari 2023). En statistiskt signifikant förbättring av iDFS (HR: 0,748, 95 %, KI: 0,618; 0,906; ensidigt stratifierat log-rank test p-värde 0,0014) påvisades hos patienter som fick Kisqali plus AI jämfört med AI enbart. Enhetliga resultat observerades över subgrupper av anatomiskt stadium, menopausal status, region, nodal status, ålder, ras och tidigare adjuvant/neoadjuvant kemoterapi eller hormonbehandlingar.

Data från en ytterligare analys (brytdatum 21 juli 2023) summeras i tabell 8, Kaplan-meier-kurva för iDFS visas i figur 1. Behandlingstiden i median vid tidpunkten för den finala iDFS-analysen var ca 30 månader med en median uppföljningstid för iDFS på 33,3 månader över de två grupperna i studien. Den totala överlevnaden (OS) är ännu inte mogen. Totalt 172 patienter (3,5 %) hade avlidit (83/2 525 i ribociklib gruppen versus 89/2 442 i gruppen som fick enbart AI, HR 0,892, 95 % KI: 0,661; 1,203).

**Tabell 8 NATALEE - Effektnätresultat (iDFS) baserat på prövaes bedömning (FAS)
(brytdatum 21 juli 2023)**

	Kisqali plus AI* N=2 549	AI N=2 552
Invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS^a)		
Antal patienter med en händelse (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Risikkvot (95 % KI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-värde ^b	0,0006	
iDFS vid 36 månader (%; 95 % KI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
KI=konfidensintervall; N=antal patienter.		
^a iDFS definieras som tiden från randomisering till första förekomsten av: lokalt invasivt återfall i bröstet, regionalt invasivt återfall, fjärrecidiv, död (oavsett orsak), kontralateral invasiv bröstcancer eller andra primär invasiv icke-bröstcancer (exklusive basalcellkarcinom och skivepitelkarcinom).		
^b nominellt p-värde erhålls från ensidigt stratifierat logrank-test		
* Letrozol eller anastrozol		

**Figur 1 NATALEE - Kaplan-Meier-kurva över iDFS baserat på prövaes bedömning
(brytdatum 21 juli 2023)**



AI = aromatashämmare (letrozol eller anastrozol)
P-värde från stratifierat logrank test är ensidigt.

Det var 204 (8,0 %) händelser av metastasfri överlevnad (distant disease-free survival (DDFS)) i Kisqali plus AI gruppen jämfört med 256 (10 %) i AI enbart gruppen (HR: 0,749; 95 % KI: 0,623; 0,900).

Avancerad bröstcancer

Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, klinisk fas III-studie, på postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ avancerad/metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats för avancerad sjukdom. Kisqali kombinerades med letrozol och jämfördes med enbart letrozol.

Totalt randomiserades 668 patienter i förhållandet 1:1 till antingen Kisqali 600 mg och letrozol (n=334) eller placebo och letrozol (n=334), stratifierat efter förekomst av lever- och/eller lungmetastaser (Ja [n=292 (44 %)] versus Nej [n=376 (56 %)]). Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baseline var väl balanserade och jämförbara mellan studiegrupperna. Kisqali gavs peroralt i dosen 600 mg, under 21 dagar i rad följt av 7 dagar utan behandling, och kombinerades med letrozol 2,5 mg en gång dagligen i 28 dagar. Patienterna fick inte byta från placebo till Kisqali under studien eller vid sjukdomsprogression.

Patienterna som inkluderades i studien hade en medianålder på 62 år (intervall 23–91). 44,2 % av patienterna var 65 år och äldre, inklusive 69 patienter som var äldre än 75 år. Patienterna som inkluderades var kaukasier (82,2 %), asiater (7,6 %) och svarta (2,5 %). Samtliga patienter hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. I Kisqali-gruppen hade 46,6 % av patienterna fått kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och 51,3 % hade fått antihormonell behandling (neoadjuvant eller adjuvant) innan de inkluderades i studien. 34,1 % av patienterna var *de novo*. 22,0 % av patienterna hade enbart skelettmestaser och 58,8 % hade visceral metastaser. Patienter som fått (neo)adjuvant behandling med anastrozol eller letrozol måste ha avslutat den behandlingen minst 12 månader innan randomisering i studien.

Primär analys

Det primära effektmåttet i studien uppfylldes vid den planerade interimanalysen vilken genomfördes när 80 % av målet för antal progressionsfri överlevnad (PFS)-händelser observerats. Detta utvärderades med hjälp av Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1), baserat på prövarens bedömning av hela studiepopulationen (samtliga randomiserade patienter), och bekräftades genom en blindad oberoende central radiologisk bedömning.

Resultaten visade på en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienter som fick Kisqali plus letrozol, jämfört med patienter som fick placebo plus letrozol i hela analysgruppen (full analysis set) (riskkvot (HR) 0,556, 95 % KI: 0,429; 0,720, p-värde med ensidigt stratifierat logrank-test 0,00000329) med kliniskt betydelsefull effekt av behandlingen.

Globalt hälsostatus/livskvalitetsdata visade ingen relevant skillnad mellan Kisqali plus letrozol-gruppen och placebo plus letrozol-gruppen.

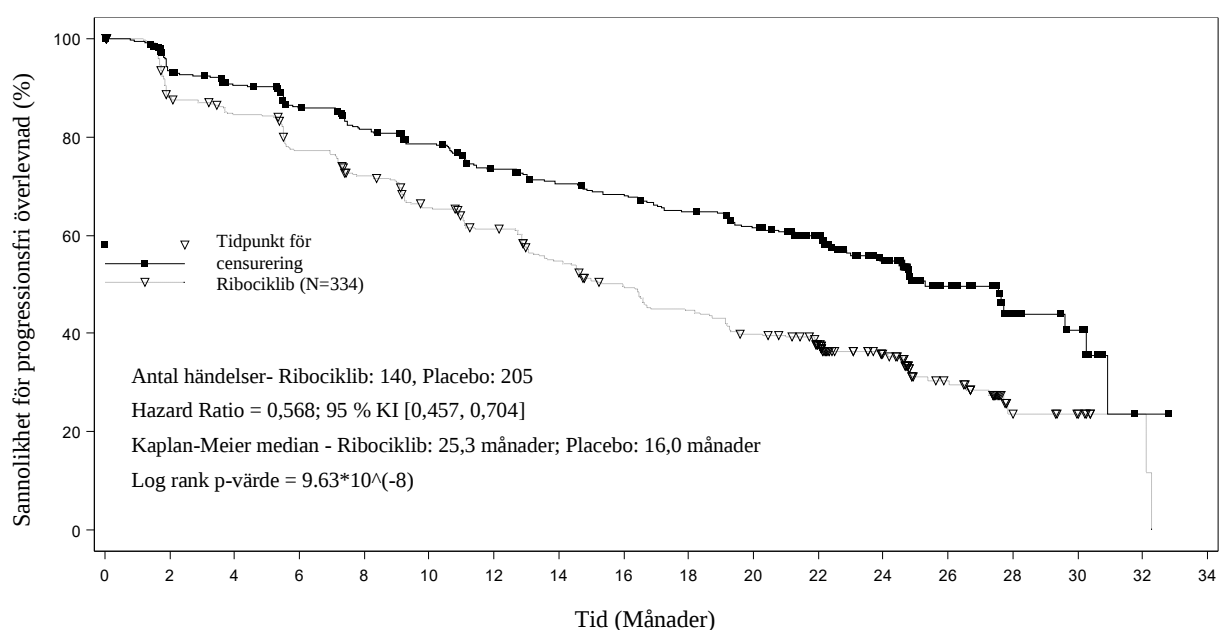
En senare uppdatering av effektdata (brytdag 2 januari 2017) visas i tabell 9 och 10

Median-PFS var 25,3 månader (95 % KI: 23,0; 30,3) för patienter som fick ribociklib plus letrozol och 16,0 månader (95 % KI: 13,4; 18,2) för patienter som fick placebo plus letrozol. Av patienterna som fick ribociklib plus letrozol bedömdes 54,7 % vara progressionsfria efter 24 månader jämfört med 35,9 % av patienterna som fick placebo plus letrozol.

Tabell 9 MONALEESA-2 – Effekresultat (PFS) baserat på prövarens radiologiska bedömning (brytdatum 2 januari 2017)

	Uppdaterad analys	
	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Progressionsfri överlevnad		
Median-PFS [månader] (95 % KI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Riskkvot (95 % KI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-värde ^a	9,63×10 ⁻⁸	
KI = konfidensintervall, N = antal patienter		
^a p-värdet erhållet från ensidigt stratifierat logrank-test.		

Figur 2 MONALEESA-2 – Kaplan–Meier-kurva över PFS baserat på prövarens bedömning (brytdatum 2 januari 2017)



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

Ett antal förbestämda subgruppsanalyser av PFS utfördes baserat på prognostiska faktorer och baseline-karakteristika, med syfte att undersöka behandlingsresultatets enhetlighet i dessa grupper. En minskad risk för sjukdomsprogression eller död till förmån för Kisqali plus letrozol-gruppen observerades i samtliga undergrupper, vilka var indelade efter ålder, etnicitet, tidigare adjuvant eller neo-adjuvant kemoterapi eller hormonell behandling, lever- och/eller lung-metastaser och enbart skelettmastaser. Detta gällde för patienter med lever- och/eller lungmetastaser (HR 0,561 [95 % KI: 0,424; 0,743], medianvärde för progressionsfri överlevnad [mPFS] 24,8 månader för Kisqali plus letrozol versus 13,4 månader för letrozol ensamt), samt för patienter utan lever- och/eller lungmetastaser (HR 0,597 [95 % KI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 månader respektive 18,2 månader).

Uppdaterade resultat för total respons och klinisk nytta visas i tabell 10.

Tabell 10 MONALEESA-2 – Effekresultat (ORR, CBR) baserat på prövarens bedömning (brytdatum 2 januari 2017)

Analys	Kisqali plus letrozol (%, 95 % KI)	Placebo plus letrozol (%, 95 % KI)	p-värde ^c
Hela analyspopulationen	N=334	N=334	
Total svarsfrekvens^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	9,18×10 ⁻⁵
Klinisk nytta, frekvens^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Patienter med mätbar sjukdom	n=257	n=245	
Total svarsfrekvens^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	2,54×10 ⁻⁴
Klinisk nytta, frekvens^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR: Overall response rate, Total svarsfrekvens = andelen patienter med komplett + partiell respons			
^b CBR: Clinical benefit rate, Klinisk nytta, frekvens = andelen patienter med komplett respons + partiell respons (+ stabil sjukdom eller icke-komplett respons/icke-progressiv sjukdom ≥24 veckor)			
^c p-värden erhållna från ensidigt Cochran-Mantel-Haenszel chi-square-test			

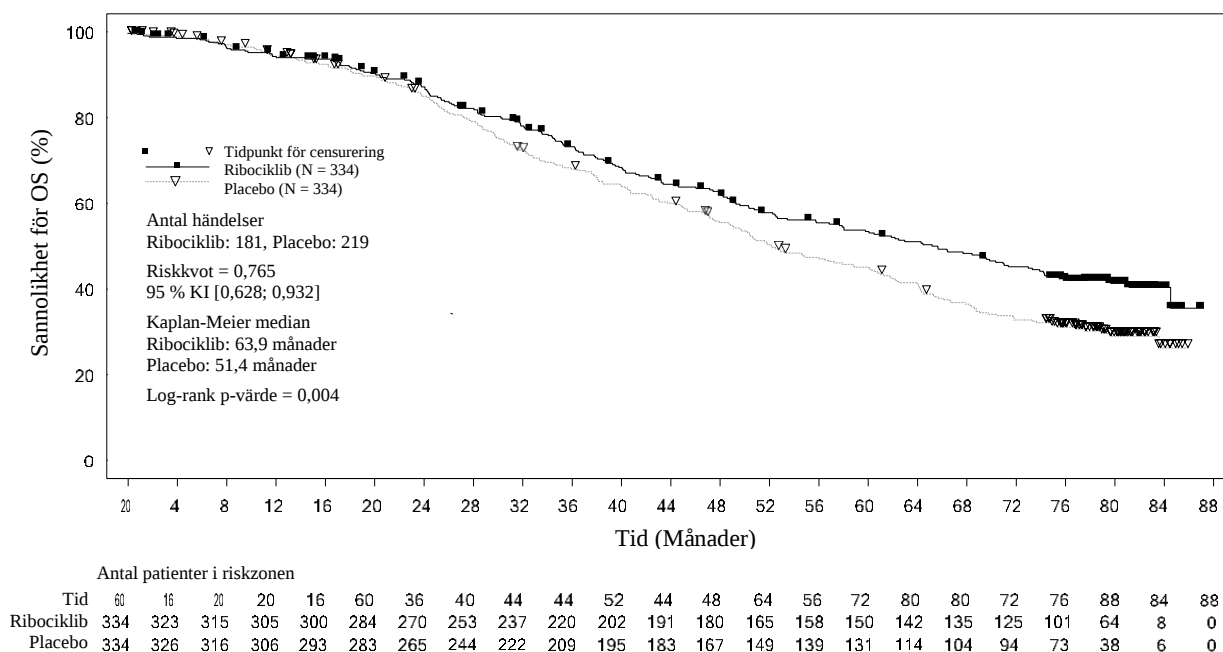
Final analys av total överlevnad (OS)

Resultaten från denna finala OS analys av den totala studiepopulationen visas i tabell 11 och figur 3.

Tabell 11 MONALEESA-2 - Effekresultat total överlevnad (overall survival, OS) (brytdatum 10 juni 2021)

Total överlevnad, hela studiepopulationen	Kisqali plus letrozol N=334	Placebo plus letrozol N=334
Antal händelser – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Median OS [månader] (95 % KI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Riskkvot ^a (95 % KI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-värde ^b	0,004	
Frekvensen av total överlevnad (overall survival, OS), (%) (95 % KI) vid;		
24 månader	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 månader	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 månader	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
KI=konfidensintervall		
^a Riskkvot (Hazard ratio) erhålls från stratifierad Cox PH modell		
^b p värde erhålls från ensidigt log-rank test (p<0.0219 för att hävda överlägsen effekt). Stratifiering utfördes för lung och/eller lever metastaser enligt IRT		

Figur 3 MONALEESA-2 - Kaplan-Meier diagram av total överlevnad (OS) i hela studiepopulationen (brytdatum 10 juni 2021)



Log-rank test och Cox PH modell är stratifierade efter lever och/eller lungmetastaser enligt IRT.
Ensidigt P-värde erhålls från stratifierat log-rank test.

Studie CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, klinisk multicenterstudie i fas III på pre- och perimenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ avancerad bröstcancer, i kombination med en NSAI eller tamoxifen plus goserelin och jämfördes med placebo i kombination med en NSAI eller tamoxifen plus goserelin. Patienterna i MONALEESA-7 hade inte tidigare fått endokrin behandling för avancerad bröstcancer.

Totalt randomiserades 672 patienter i förhållandet 1:1 till antingen Kisqali 600 mg plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=335) eller placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=337), stratifierat efter förekomst av lever- och/eller lungmetastaser (Ja [n=344 (51,2 %)] versus Nej [n=328 (48,8 %)]), tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom (Ja [n=120 (17,9 %)] versus Nej [n=552 (82,1 %)]), och endokrin kombinationsbehandling (NSAI och goserelin [n=493 (73,4 %)] versus tamoxifen och goserelin [n=179 (26,6 %)]). Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baseline var väl balanserade och jämförbara mellan studiegrupperna. Kisqali gavs peroralt i dosen 600 mg dagligen under 21 dagar i rad följt av 7 dagar utan behandling i kombination med NSAI (letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg) eller tamoxifen (20 mg) peroralt en gång dagligen i 28 dagar, och goserelin (3,6 mg) subkutan var 28:e dag, till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade. Patienterna fick inte byta från placebo till Kisqali under studien eller efter sjukdomsprogression. Byte av endokrint kombinationsläkemedel var inte heller tillåtet.

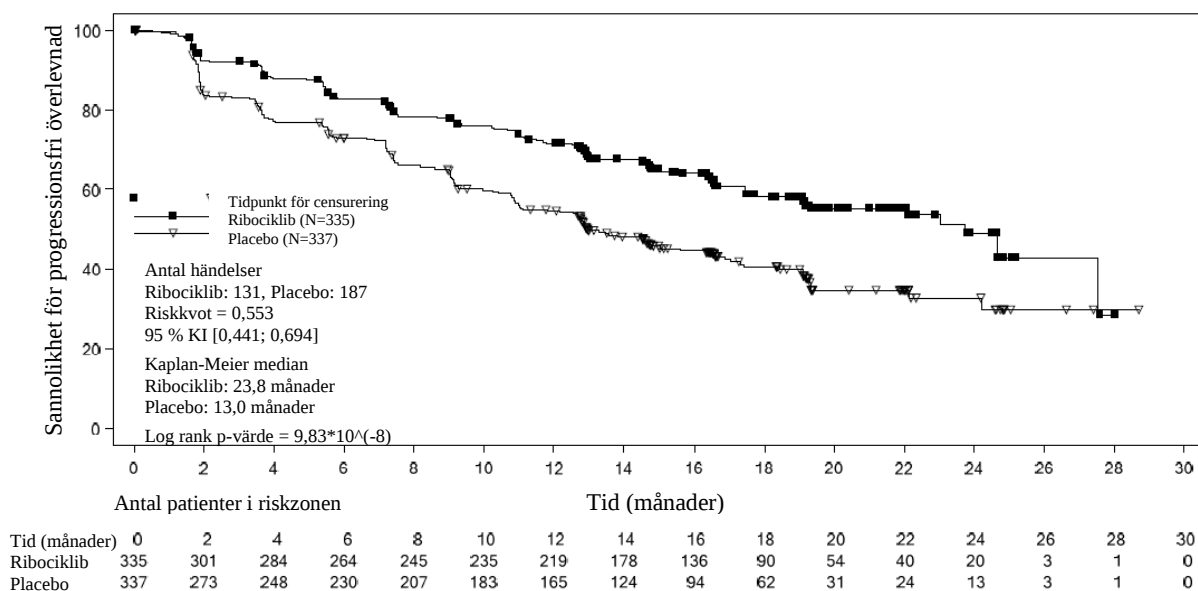
Patienterna som inkluderades i studien hade en medianålder på 44 år (intervall 25–58) och 27,7 % av patienterna var under 40 år. Majoriteten av patienterna som inkluderades var kaukasier (57,7 %), asiater (29,5 %) och svarta (2,8 %) och nästan samtliga patienter (99,0 %) hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1 vid baseline. Av dessa 672 patienter hade 14 % tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom, 32,6 % hade fått kemoterapi som adjuvant behandling och 18,0 % som neoadjuvant behandling; 39,6 % hade fått endokrin terapi som adjuvant behandling och 0,7 % som neoadjuvant behandling, innan de inkluderades i studien. I studie E2301 hade 40,2 % av patienterna *de novo* metastaserad sjukdom, 23,7 % hade enbart skelettmetastaser och 56,7 % hade visceral metastaser.

Det primära effektmåttet i studien uppfylldes vid den primära analysen som utfördes efter att 318 händelser för progressionsfri överlevnad (PFS-händelser) hade observerats. Detta utvärderades med hjälp av RECIST-kriterierna v.1.1 baserat på provarens bedömning av hela studiepopulationen (samtliga randomiserade patienter). De primära effektnresultaten bekräftades av PFS-resultat baserade på en blindad oberoende central radiologisk bedömning. Medianuppföljningstiden vid tidpunkten för primär PFS-analys var 19,2 månader.

Resultaten visade på en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienter som fick Kisqali plus NSAI/tamoxifen plus goserelin jämfört med hos patienter som fick placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (riskkvot 0,553, 95 % KI: 0,441; 0,694, p-värde med ensidigt stratifierat logrank-test $9,83 \times 10^{-8}$) med kliniskt betydelsefull effekt av behandlingen. Median-PFS var 23,8 månader (95 % KI: 19,2; NE) för patienterna som fick Kisqali plus NSAI/tamoxifen plus goserelin och 13,0 månader (95 % KI: 11,0; 16,4) för patienter som fick placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin.

Fördelningen av PFS sammanfattas i Kaplan-Meier-kurvan över PFS i figur 4.

Figur 4 MONALEESA-7 - Kaplan-Meier-kurva över PFS i den totala populationen, baserat på provarens bedömning



PFS-resultaten baserade på den blindade oberoende centrala radiologiska bedömningen av en slumpmässigt utvald undergrupp som omfattade cirka 40 % av de randomiserade patienterna bekräftade de primära effektnresultaten baserade på provarens bedömning (riskkvot 0,427; 95 % KI: 0,288; 0,633).

Vid tidpunkten för den primära PFS-analysen var resultat för total överlevnad ännu inte definitiva med 89 (13 %) dödsfall (HR 0,916 [95 % KI: 0,601; 1,396]).

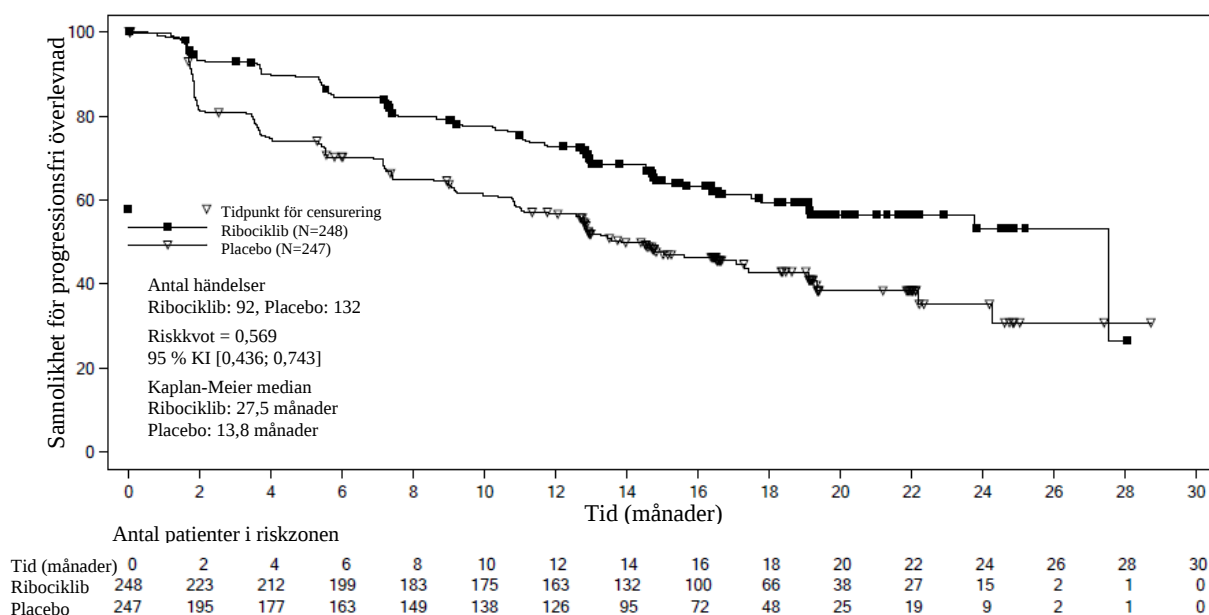
Total svarsfrekvens (ORR) enligt provarens bedömning baserat på RECIST v1.1 var högre i Kisqali-gruppen (40,9 %; 95 % KI: 35,6; 46,2) än i placebogruppen (29,7 %; 95 % KI: 24,8; 34,6, $p=0,00098$). Den observerade frekvensen för klinisk nytta (CBR) var högre i Kisqali-gruppen (79,1 %; 95 % KI: 74,8; 83,5) än i placebogruppen (69,7 %; 95 % KI: 64,8; 74,6, $p=0,002$).

I den förbestämda subgruppsanalysen av 495 patienter som hade fått Kisqali eller placebo i kombination med NSAI plus goserelin var median-PFS 27,5 månader (95 % KI: 19,1; NE) i subgruppen som fick Kisqali plus NSAI och 13,8 månader (95 % KI: 12,6; 17,4) i subgruppen som fick placebo plus NSAI [HR: 0,569; 95 % KI: 0,436; 0,743]. Effektnresultaten sammanfattas i tabell 12 och Kaplan-Meier-kurvor för PFS visas i figur 5.

Tabell 12 MONALEESA-7 - Effekteresultat (PFS) för patienter som fick NSAI

Kisqali plus NSAI plus goserelin N=248		Placebo plus NSAI plus goserelin N=247
Progressionsfri överlevnad ^a		
Median PFS [månader] (95 % KI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Risikkvot (95 % KI)	0,569 (0,436; 0,743)	
KI=konfidensintervall; N=antal patienter; NE = kan ej beräknas.		
^a – PFS baserat på prövarens radiologiska bedömning		

Figur 5 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-diagram över PFS baserat på prövarens bedömning av patienter som fick NSAI



Effekteresultat för total svarsfrekvens (ORR) och frekvens för klinisk nytta (CBR) enligt prövarens bedömning baserat på RECIST v1.1 visas i tabell 13.

Tabell 13 MONALEESA-7 - Effekteresultat (ORR, CBR) baserat på prövarens bedömning av patienter som fått NSAI

Analys	Kisqali plus NSAI plus goserelin (%, 95 % KI)	Placebo plus NSAI plus goserelin (%, 95 % KI)
Hela analyspopulationen	N=248	N=247
Total svarsfrekvens (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Klinisk nytta, frekvens (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Patienter med mätbar sjukdom	n=192	n=199
Total svarsfrekvens^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Klinisk nytta^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: andelen patienter med komplett + partiell respons		
^b CBR: andelen patienter med komplett respons + partiell respons + (stabil sjukdom eller icke-komplett respons/icke-progressiv sjukdom ≥24 veckor)		

Resultaten i subgruppen som fick Kisqali plus NSAI var konsekventa över olika subgrupper indelade efter ålder, etnicitet, tidigare adjuvant eller neoadjuvant kemoterapi eller hormonell behandling, lever- och/eller lungmetastaser och enbart skelettmastaser.

En uppdatering med mer mogna överlevnadsdata (overall survival, OS) (brytdatum 30 november 2018) visas i tabell 14 och figur 6 och 7.

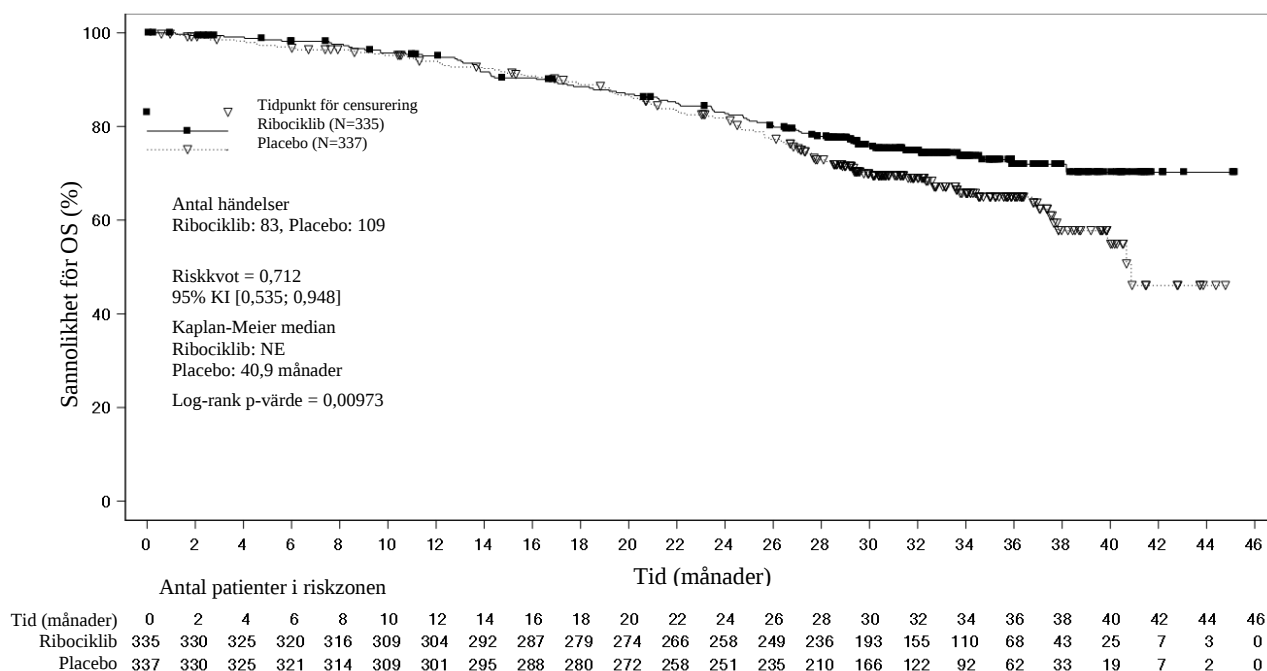
Studiens huvudsakliga sekundära effektmått uppnåddes i den andra OS analysen som demonstrerade en statistisk signifikant förbättring i total överlevnad.

Tabell 14 MONALEESA-7 – Effektnätverk total överlevnad (overall survival, OS) (brytdatum 30 november 2018)

	Uppdaterad analys	
Total överlevnad, hela studiepopulationen	Kisqali 600 mg N=335	Placebo N=337
Antal händelser – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Median OS [månader] (95% KI)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Risikovot (95% KI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-värde ^a	0,00973	
Total överlevnad, NSAI subgrupp	Kisqali 600 mg n=248	Placebo n=247
Antal händelser – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Median OS [månader] (95% KI)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Risikovot (95% KI)	0,699 (0,501; 0,976)	

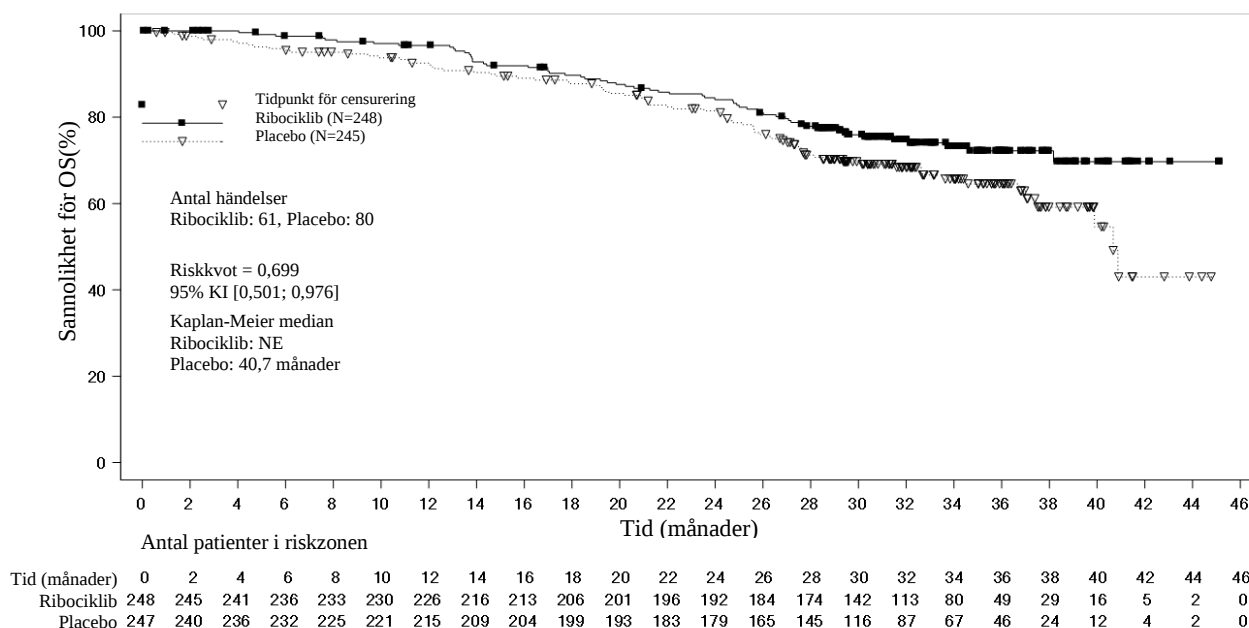
KI=konfidensintervall, NE=not estimable (ej uppskattningsbar), N=antal patienter;
^ap-värde erhålls från ett ensidigt log-rank test stratifierat för lung och/eller levermetastaser, tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom och endokrin partner enligt IRT (interactive response technology)

Figur 6 MONALEESA-7 –Kaplan Meier diagram av final OS analys (brytdatum 30-november-2018)



Log-rank test och Cox modell är stratifierade efter lung och/eller levermetastaser, tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom och endokrin partner enligt IRT.

Figur 7 MONALEESA-7 –Kaplan Meier diagram av final analys av total överlevnad hos patienter som fick NSAI (brytdatum 30 november 2018)



Riskkvoten är baserad på ostratifierad Cox modell.

I tillägg var sannolikheten för progression på nästa behandlingslinje eller död (PFS2) lägre hos patienter som fick ribociclib i studien jämfört med placebogrupperna med en riskkvot på 0,692 (95% KI: 0,548; 0,875) i den totala studiepopulationen. PFS2 var 32,3 månader i median (95% KI: 27,6; 38,3) i placebogrupperna och uppnåddes inte i ribociclibgruppen (95% KI: 39,4; NE). Liknande resultat observerades hos NSAI-subgruppen med en riskkvot på 0,660 (95% KI: 0,503; 0,868) och PFS2 på 32,3 månader i median i placebogrupperna (95% KI: 26,9; 38,3) versus ej uppnådd i ribociclibgruppen (95% KI: 39,4; NE).

Studie CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali undersöktes i en 2:1 randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, klinisk multicenterstudie i fas III hos 726 postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ avancerad bröstcancer, som tidigare inte fått, eller bara fått en, endokrin behandling, i kombination med fulvestrant och jämfördes med enbart fulvestrant.

Patienterna som inkluderades i studien hade en medianålder på 63 år (intervall 31–89) och 46,7 % av patienterna var 65 år eller äldre, varav 13,8 % var 75 år eller äldre. Patienterna som inkluderades var kaukasier (85,3 %), asiater (8,7 %) och svarta (0,7 %) och nästan samtliga patienter (99,7 %) hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1 vid baseline. Till denna studie rekryterades första och andra linjens patienter (av dessa hade 19,1 % *de novo*-metastaser). Innan de inkluderades i studien hade 42,7 % av patienterna fått kemoterapi som adjuvant behandling och 13,1 % som neoadjuvant behandling, 58,5 % hade fått endokrin adjuvant behandling och 1,4 % hade fått endokrin neoadjuvant behandling, medan 21 % hade fått tidigare endokrin behandling för avancerad bröstcancer. I studie F2301 hade 21,2 % av patienterna enbart skelettmetastaser och 60,5 % hade visceral metastaser.

Primär analys

Det primära effektmåttet i studien uppfylldes vid den primära analysen som utfördes efter att 361 händelser för progressionsfri överlevnad (PFS-händelser) observerats. Detta utvärderades med hjälp av RECIST-kriterierna v.1.1 baserat på prövarens bedömning av hela studiepopulationen (samtliga randomiserade patienter, brytdatum 3 november 2017). Medianuppföljningstiden vid tidpunkten för primär PFS-analys var 20,4 månader.

Resultaten visade på en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienter som fick Kisqali plus fulvestrant jämfört med hos patienter som fick placebo plus fulvestrant i hela analyspopulationen (riskkvot 0,593, 95 % KI: 0,480; 0,732, p-värde med ensidigt stratifierat logrank-test $4,1 \times 10^{-7}$) med beräknad minskning av den relativa risken för progression eller död på 41 % till fördel för gruppen som fick Kisqali plus fulvestrant.

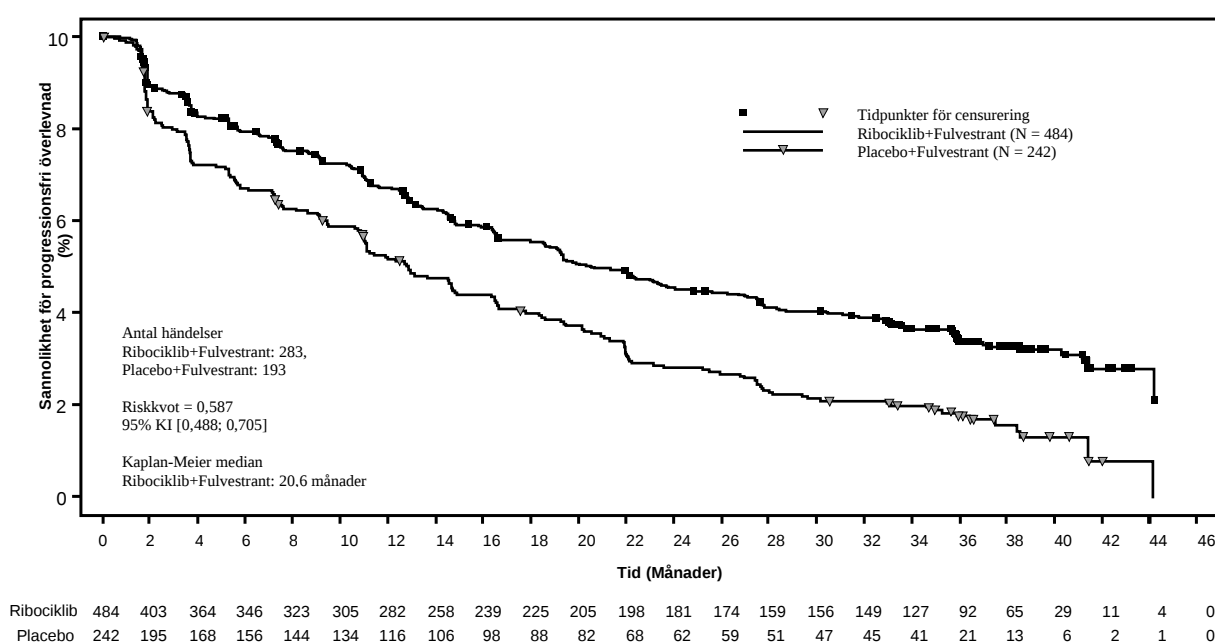
De primära effektresultaten bekräftades av en slumpmässig central audit där 40 % av bilddiagnostiken genomgick en blindad oberoende central radiologisk bedömning (riskkvot på 0,492; 95 % KI: 0,345; 0,703).

En beskrivande uppdatering av PFS utfördes vid tidpunkten för den andra OS-interimsanalysen, och de uppdaterade PFS-resultaten för den totala populationen och undergrupperna baserade på tidigare endokrin behandling sammanfattas i tabell 15 och Kaplan-Meier-kurvan visas i figur 8.

Tabell 15 MONALEESA-3 (F2301) Uppdaterade PFS resultat baserat på prövarens bedömning (brytdatum 3 juni 2019)

	Kisqali plus fulvestrant N=484	Placebo plus fulvestrant N=242
Progressionsfri överlevnad total studiepopulation		
Antal händelser- [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Median PFS [mån.] (95 % KI)	20,6 (18,6 ; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Riskkvot (95 % KI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Första linjens behandling, subgrupp^a	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=128
Antal händelser- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Median PFS [månader] (95 % KI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Riskkvot (95 % KI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Andra linjens behandling eller tidigt återfall, subgrupp^b	Kisqali plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=109
Antal händelser- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Median PFS [månader] (95 % KI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Riskkvot (95 % KI)	0,571 (0,443; 0,737)	
KI=konfidensintervall		
^a patienter med <i>de novo</i> avancerad bröstcancer utan tidigare endokrin behandling och patienter med återfall 12 månader efter avslutad (neo)adjuvant endokrin behandling.		
^b patienter med återfall under adjuvant behandling eller inom 12 månader efter avslutad (neo)adjuvant endokrin behandling och patienter med sjukdomsprogression efter en linje endokrin behandling för avancerad sjukdom.		

Figur 8 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier diagram över PFS baserat på provarens bedömning (FAS) (brytdatum 3 juni 2019)



Effektresultat för total svarsfrekvens (ORR) och frekvens för klinisk nytta (CBR) enligt provarens bedömning baserat på RECIST v1.1 visas i tabell 16.

Tabell 16 MONALEESA-3 - Effektresultat (ORR, CBR) baserat på provarens bedömning (brytdatum 3 november 2017)

Analys	Kisqali plus fulvestrant (%, 95 % KI)	Placebo plus fulvestrant (%, 95 % KI)
Hela analyspopulationen	N=484	N=242
Total svarsfrekvens (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Klinisk nytta, frekvens (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Patienter med mätbar sjukdom	n=379	n=181
Total svarsfrekvens^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Klinisk nytta, frekvens^b	69,4 (64,8; 74,0),	59,7 (52,5; 66,8)
^a ORR: andelen patienter med komplett + partiell respons		
^b CBR: andelen patienter med komplett respons + partiell respons (+ stabil sjukdom eller icke-komplett respons/icke-progressiv sjukdom ≥24 veckor)		

Riskkvoter baserade på förbestämda subgruppsanalyser av patienterna som behandlades med Kisqali plus fulvestrant visade samstämmighet mellan olika subgrupper indelade efter ålder, tidigare behandling (tidig eller avancerad), tidigare adjuvant eller neoadjuvant kemoterapi eller hormonell behandling, lever- och/eller lungmetastaser och enbart skelettmetastaser.

Analys av överlevnad (OS)

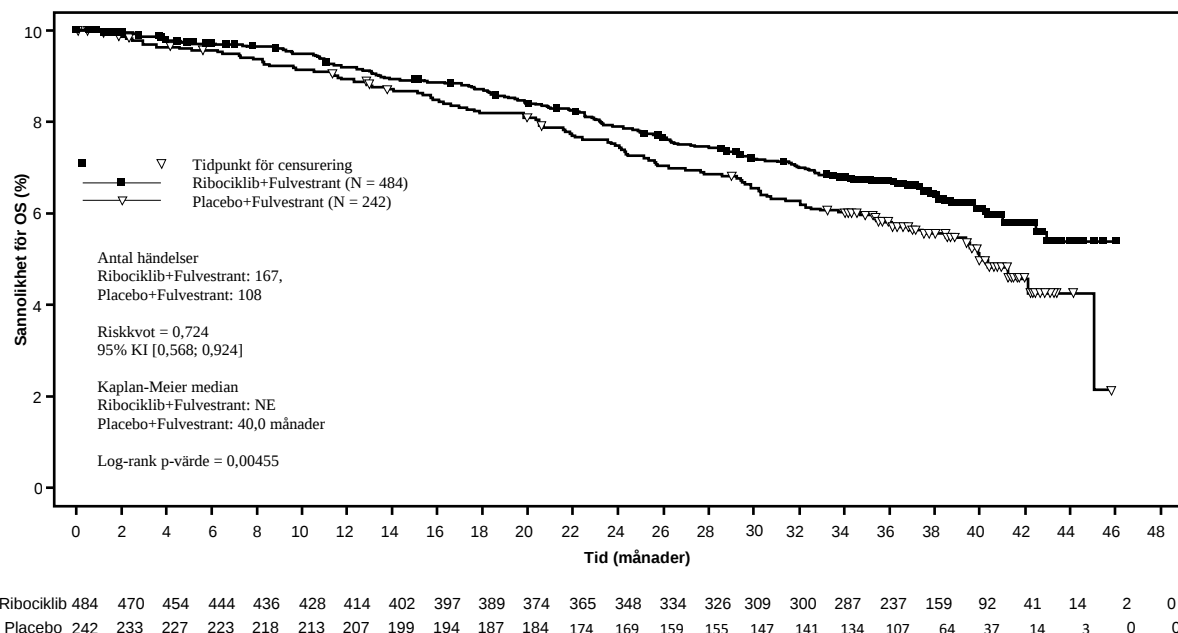
Studiens huvudsakliga sekundära effektmått uppnåddes i den andra OS analysen som demonstrerade en statistisk signifikant förbättring i total överlevnad.

Resultaten från denna finala OS analys av den totala studiepopulationen och subgruppsanalyserna visas i tabell 17 och figur 9.

Tabell 17 MONALEESA-3 (F2301) – Effekteresultat (OS) (brytdatum 3 juni 19)

	Kisqali plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Hela studiepopulationen	N=484	N=242
Antal händelser - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Median OS [månader] (95 % KI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95 % KI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p värde ^b	0,00455	
Behandling i första linjen, subgrupp	n=237	n=128
Antal händelser - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95 % KI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Behandling i andra linjen eller tidigt återfall, subgrupp	n=237	n=109
Antal händelser - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95 % KI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	
NE = Not estimable (ej uppskattningsbar)		
^a Riskkvot erhålls från Cox PH modellen stratifierat för lung och/eller levermetastaser, tidigare endokrin behandling.		
^b Ensidigt p-värde erhålls från log-rank test stratifierat för lung och/eller levermetastaser, tidigare endokrin behandling enligt IRT (interactive response technology). P-värdet är ensidigt och jämförs mot tröskelvärdet 0,01129 enligt LanDeMets alpha-spending-funktion med O'Brien-Fleming-gränser för att säkerställa en totalt signifikansnivå på 0,025.		
^c Riskkvoten erhålls från den icke-stratifierade Cox PH modellen.		

Figur 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier diagram av överlevnad (OS) (full analysis set [FAS]) (brytdatum 3 juni 2019)



Log-rank test och Cox modell är stratifierade efter lung och/eller levermetastaser, tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom och endokrin partner enligt IRT (interactive response technology)

Tiden till sjukdomsprogression på nästa linjes behandling eller tiden till dödsfall (PFS2) var längre hos patienter i Kisqali gruppen jämfört med placebogruppen (HR: 0,670 [95 % KI: 0,542; 0,830]) i den

totala studiepopulationen. PFS2 i median var 39,8 månader (95 % KI: 32,5, NE) i Kiqali gruppen och 29,4 månader (95 % KI: 24,1; 33,1) i placebo gruppen.

Äldre patienter

Representativa andelar av alla patienter som fick Kiqali i studierna MONALEESA-2 och MONALEESA-3 var ≥ 65 år och ≥ 75 år (se avsnitt 5.1). Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt av Kiqali observerades mellan dessa patienter och yngre patienter (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

I de tre pivotala studierna (MONALEESA-2, MONALEESA-3 och MONALEESA-7) behandlades 510 (53,8 %) patienter med normal njurfunktion, 341 (36 %) patienter med lätt nedsatt njurfunktion och 97 (10,2 %) patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med ribociklib. Ingen patient med kraftigt nedsatt njurfunktion inkluderades. PFS resultat var överensstämmande hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion som fick ribociklib vid startdosen 600 mg jämfört med hos patienter med normal njurfunktion. Säkerhetsprofilen var generellt konsekvent över alla renala kohorter (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Kiqali för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ribociklibs farmakokinetik undersöktes hos patienter med avancerad/metastaserad cancer efter orala dagliga doser om 50 mg till 1 200 mg. Friska frivilliga fick antingen orala engångsdoser mellan 400 mg och 600 mg eller upprepade dagliga doser (8 dagar) om 400 mg.

Absorption

Det geometriska medelvärdet för absolut biotillgänglighet för ribociklib efter en oral engångsdos om 600 mg var 65,8 % hos friska försökspersoner.

Tiden för att nå $C_{\max}$ ($T_{\max}$) efter oral administrering av ribociklib låg mellan 1 och 4 timmar. Ribociklib uppvisade en något mer än proportionell ökning av exponeringen ($C_{\max}$ och AUC) i det testade doseringsintervallet (50 till 1 200 mg). Efter upprepade dosering en gång dagligen uppnåddes steady state efter 8 dagar och ribociklib ackumulerades med ett geometrisk medelvärde för ackumuleringskvoten på 2,51 (intervall: 0,97 till 6,40).

Påverkan av föda

Jämfört med vid fasta hade oral administrering av en engångsdos av ribociklib filmdragerade tabletter tillsammans med en fett- och kaloririk måltid ingen effekt på hastighet och omfattning av absorptionen av ribociklib.

Distribution

Ribociklib binds till humana plasmaproteiner *in vitro* till cirka 70 %, oberoende av koncentrationen (10 till 10 000 ng/ml). Ribociklib distribueras i samma omfattning mellan röda blodkroppar och plasma med en genomsnittlig blod-plasma-kvot *in vivo* på 1,04. Skenbar distributionsvolym vid steady state (V_{ss}/F) var 1 090 L baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Metabolism

In vitro- och *in vivo*- studier visade att ribociklib huvudsakligen elimineras via metabolism i levern hos människa, främst via CYP3A4. Efter oral administrering av en engångsdos om 600 mg av [^{14}C] ribociklib till människa, var de primära metabola vägarna för ribociklib oxidering (dealkylering,

C- och/eller N-oxygenering, oxidering (-2H)) och kombinationer av dessa. Fas II-konjugat av ribociklib fas I-metaboliter inkluderade N-acetylering, sulfatering, cysteinkonjugering, glykosylering och glukuronidering. Ribociklib var den viktigaste cirkulerande läkemedelsderiverade enheten i plasma. De viktigaste cirkulerande metaboliterna var metabolit M13 (CCI284, N-hydroxylering), M4 (LEQ803, N-demetylering) och M1 (sekundär glukuronid). Den kliniska aktiviteten (farmakologi och säkerhet) hos ribociklib utgjordes främst av modersubstansen, med endast försumbara bidrag från cirkulerande metaboliter.

Ribociklib metaboliseras i hög omfattning och oförändrat läkemedel utgjorde 17,3 % och 12,1 % av dosen i feces respektive i urinen. Metabolit LEQ803 var en betydande utsöndrad metabolit och motsvarade cirka 13,9 % respektive 3,74 % av den administrerade dosen i feces och urin. Flera andra metaboliter detekterades i både feces och urin i mindre mängder ($\leq 2,78$ % av den administrerade dosen).

Eliminering

Det geometriska medelvärdet för effektiv halveringstid i plasma (baserat på ackumuleringskvot) var 32,0 timmar (63 % CV) och det geometriska medelvärdet för skenbar oral clearance (CL/F) var 25,5 l/timme (66 % CV) vid steady state vid dosen 600 mg hos patienter med avancerad/metastaserad cancer. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys förväntas exponeringen av ribociklib hos patienter med tidig bröstcancer vara något lägre än hos patienter med avancerad bröstcancer som behandlats med samma dos. Det geometriska medelvärdet för skenbar terminal halveringstid i plasma ($T_{1/2}$) för ribociklib låg mellan 29,7 och 54,7 timmar och geometriskt medelvärde för CL/F för ribociklib låg mellan 39,9 och 77,5 l/timme vid dosen 600 mg i studier på friska deltagare.

Ribociklib och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via feces och i liten omfattning via urinen. Hos 6 friska manliga studiedeltagare som fick en oral engångsdos av [^{14}C] ribociklib, återfanns 91,7 % av den totalt administrerade dosen inom 22 dagar. Den främsta utsöndringsvägen var via feces (69,1 %), medan 22,6 % av dosen återfanns i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ribociklib uppvisade en något mer än proportionell ökning av exponeringen ($C_{\max}$ och AUC) i doseringsintervallet 50 mg till 1 200 mg efter såväl en engångsdos som efter upprepade doser. Endast små gruppstorlekar analyserades i de flesta doskohorter och majoriteten av data kommer från 600 mg-doskohorten, vilket begränsar analysen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Effekten av njurfunktionen på ribociklibs farmakokinetik utvärderades i en studie på nedsatt njurfunktion. Studien inkluderade 14 friska försöksdeltagare med normal njurfunktion (absolut glomerulär filtrationshastighet [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 deltagare med lätt njurfunktionsnedsättning (aGFR 60 till <90 ml/min), 6 deltagare med måttlig njurfunktionsnedsättning (aGFR 30 till <60 ml/min), 7 deltagare med kraftig njurfunktionsnedsättning (aGFR 15 till <30 ml/min) och 3 deltagare med terminal njursjukdom (ESRD) (aGFR <15 ml/min) vid en singeldos av ribociklib på 400 mg.

AUC_{inf} ökade 1,6-faldigt, 1,9-faldigt och 2,7-faldigt och $C_{\max}$ ökade 1,8-faldigt, 1,8-faldigt och 2,3-faldigt hos deltagare med lätt, måttlig och kraftig njurfunktionsnedsättning relativt exponeringen hos deltagare med normal njurfunktion. Eftersom effekt- och säkerhetsstudierna av ribociklib inkluderade en stor andel patienter med lätt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.1) jämfördes data från deltagare med måttlig till kraftig njurfunktionsnedsättning i studien också med poolade data för deltagare med normal och lätt njurfunktionsnedsättning. Jämfört med de poolade data för deltagare med normal och lätt njurfunktionsnedsättning ökade AUC_{inf} 1,6-faldigt respektive 2,2-faldigt och $C_{\max}$ ökade 1,5-faldigt respektive 1,9-faldigt hos patienter med måttlig respektive kraftig njurfunktionsnedsättning. En flerfaldig skillnad (fold difference) för försöksdeltagare med ESRD

beräknades inte på grund av det låga antalet försöksdeltagare, men resultaten indikerar en liknande eller något större påverkan på ribociklib exponeringen jämfört med hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning.

Effekten av njurfunktionen på ribociklibs farmakokinetik utvärderades också hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer som inkluderats i effekt- och säkerhetsstudier där patienterna fick en startdos på 600 mg (se avsnitt 5.1). I en subgruppsanalys av farmakokinetiska data från studier hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer efter oral administrering av 600 mg ribociklib som engångsdos eller upprepade doser var AUC_{inf} och C_{max} för ribociklib hos patienter med lätt ($n=57$) eller måttlig ($n=14$) njurfunktionsnedsättning jämförbara med AUC_{inf} och C_{max} hos patienter med normal njurfunktion ($n=86$), vilket tyder på att effekten av lätt eller måttlig njurfunktionsnedsättning på ribociklibs exponering inte är kliniskt betydelsefull.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på en farmakokinetisk studie av patienter utan cancer med nedsatt leverfunktion hade lätt nedsatt leverfunktion ingen inverkan på exponeringen för ribociklib (se avsnitt 4.2). Den genomsnittliga exponeringen för ribociklib ökade mindre än 2-faldigt hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, (geometric mean ratio [GMR]: 1,44 för C_{max} ; 1,28 för AUC_{inf} respektive GMR: 1,32 för C_{max} ; 1,29 för AUC_{inf}) (se avsnitt 4.2).

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 160 patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer med normal leverfunktion och 47 patienter med lätt nedsatt leverfunktion hade lätt nedsatt leverfunktion ingen effekt på exponeringen för ribociklib, vilket ytterligare ger stöd åt resultaten av studien som specifikt studerade nedsatt leverfunktion. Ribociklib har inte studerats hos bröstcancerpatienter med måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning.

Effekt av ålder, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att det inte finns några kliniskt relevanta effekter av ålder, kroppsvikt eller kön på den systemiska exponeringen för ribociklib som skulle föranleda dosjustering. Data om skillnader i farmakokinetik på grund av etnicitet är alltför begränsade för att några slutsatser ska kunna dras.

In vitro interaktionsdata

Effekt av ribociklib på cytokrom P450-enzym

In vitro är ribociklib en reversibel hämmare av CYP1A2, CYP2E1 och CYP3A4/5 och en tidsberoende hämmare av CYP3A4/5 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro*-utvärderingar indikerade att Kisqali inte har någon potential att hämma aktiviteten hos CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Ribociklib har ingen potential för tidsberoende hämning av CYP1A2, CYP2C9 eller CYP2D6.

In vitro-data visar att Kisqali inte har någon potential att inducera UGT-enzym eller CYP-enzymerna CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 via PXR. Kisqali har därför sannolikt ingen påverkan på substraten till dessa enzymer. *In vitro*-data är inte tillräckliga för att utesluta en potential för ribociklib att inducera CYP2B6 via CAR.

Effekt av transportproteiner på ribociklib

Ribociklib är ett substrat för P-gp *in vitro*, men baserat på massbalans-data så påverkar sannolikt inte inhibering av P-gp eller BCRP ribociklib-exponeringen vid terapeutiska doser. Ribociklib är inte ett substrat för hepatiska upptagstransportörer OATP1B1, OATP1B3 eller OCT-1 *in vitro*.

Effekt av ribociklib på transportproteiner

In vitro-utvärderingar indikerade att ribociklib har potential att hämma aktiviteten hos läkemedelstransportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 och BSEP. Ribociklib hämmade inte OAT1, OAT3 eller MRP2 vid kliniskt relevanta doser *in vitro*.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi

In vivo-studier av kardiell säkerhet som utförts på hundar visade på en dos- och koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet vid en exponering som kan förväntas uppnås hos patienter som får den rekommenderade dosen 600 mg. Det finns också en risk för induktion av prematura kammarkontraktioner (PVC) vid förhöjd exponering (ungefär 5-gånger förväntat kliniskt C_{max}).

Toxicitet vid upprepad dosering

Studier av toxiciteten vid upprepad dosering (behandlingsschema med 3 veckors behandling/1 veckas uppehåll) i upp till 27 veckor hos råttor och upp till 39 veckor hos hund, visade att hepatobiliära systemet (proliferativa förändringar, kolestas, grus i gallblåsan och trögflytande galla) var det primära målorganet för ribociklibs toxiska verkningar. Målorgan för ribociklibs farmakologiska verkan i studier av upprepad dosering var benmärg (hypocellularitet), lymfsystem (lymfocytbrist), tarmslemhinna (atrofi), hud (atrofi), skelett (minskad benbildning), njurar (samtidig degeneration och regeneration av epitelceller i njurtubuli) och testiklar (atrofi). Förutom de atrofiska testikelförändringarna, som visade en tendens mot att vara reversibla, hade samtliga övriga förändringar gått tillbaka helt efter 4 veckor utan behandling. Exponeringen för ribociklib hos djur i toxicitetsstudierna var generellt lägre eller densamma som den som observerades hos patienter som fick flera doser om 600 mg/dag (baserat på AUC).

Reproduktionstoxicitet/fertilitet

Hos råttor och kanin var ribociklib fetotoxiskt och teratogent i doser som inte gav några biverkningar hos moderdjuren. Efter prenatal exponering vid den högsta rekommenderade dosen på 600 mg/dag hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer baserat på AUC, sågs förhöjd incidens av postimplantationsförluster och lägre fostervikt hos råttor, medan man hos kanin såg teratogena effekter vid exponeringar som var 1,5 gånger exponeringen hos människa eller lägre.

Hos råttor noterades lägre fostervikt åtföljt av skelettförändringar som bedömdes vara övergående och/eller relaterade till den lägre fostervikten. Hos kanin sågs biverkningar på den embryofetala utvecklingen i form av ökad incidens av avvikelser (missbildningar och yttre, visceral och skeletala varianter) och fostertillväxt (lägre fostervikt). Dessa fynd omfattade reducerade/små lunglobber och extra blodkärl på aortabågen samt diafragmabräck, avsaknad av accessorisk lob eller (delvis) sammanväxta lunglobber och reducerad/liten accessorisk lunglob (30 och 60 mg/kg), extra/rudimentärt trettonde revben och missbildad tungben samt minskat antal falanger i pollex. Man fann ingen evidens för embryofetal dödlighet.

I en fertilitetsstudie utförd på honråttor hade ribociklib ingen inverkan på reproduktion, fertilitet eller tidig embryonal utveckling vid någon dos upp till 300 mg/kg/dag (som sannolikt motsvarar en exponering på samma nivå eller lägre än exponeringen hos en patient vid den högsta rekommenderade dosen (600 mg/dag baserat på AUC).

Ribociklib har inte undersökts i fertilitetsstudier på handjur. Studier av toxiciteten hos råttor och hund visade emellertid på atrofiska förändringar i testiklarna vid exponering som var densamma som eller lägre än exponeringen hos människa vid den högsta rekommenderade dosen på 600 mg/dag baserat på AUC. Dessa effekter kan kopplas till en direkt antiproliferativ effekt på germinalcellerna i testiklarna som leder till atrofi av sädeskanalerna.

Ribociklib och dess metaboliter passerade snabbt över i mjölken hos råttor. Exponeringen för ribociklib var högre i mjölk än i plasma.

Gentoxicitet

Gentoxicitetstudier av bakterier i *in vitro*-system och däggdjur i *in vitro*- och *in vivo*-system med och utan metabol aktivering visade ingen evidens för någon gentoxisk potential hos ribociklib.

Karcinogenicitet

Ribociklib utvärderades med avseende på karcinogenicitet i en 2-årig studie på råttor.

Oral administrering av ribociklib i 2 år resulterade i en ökad incidens av endometriala epiteltumörer och körtel- och skivepitelhyperplasi i livmodern/livmoderhalsen hos honråttor vid doser ≥ 300 mg/kg/dag, samt en ökad incidens av follikulära tumörer i sköldkörtlarna hos hanråttor vid en dos om 50 mg/kg/dag. Genomsnittlig exponering vid steady state ($AUC_{0-24\text{tim}}$) för hon- och hanråttor hos vilka neoplastiska förändringar sågs var 1,2 respektive 1,4-faldig mot den som uppnåddes hos patienter vid den rekommenderade dosen om 600 mg/dag. Genomsnittlig exponering vid steady state ($AUC_{0-24\text{tim}}$) för hon- och hanråttor hos vilka neoplastiska förändringar sågs var 2,2 respektive 2,5-faldig mot den som uppnåddes hos patienter vid en dos om 400 mg/dag.

Ytterligare icke-neoplastiska proliferativa förändringar bestod av ökning av förändrade leverfoci (basofila och klarcelliga) och testikulär interstitiell (Leydig) cellhyperplasi hos hanråttor vid doser ≥ 5 mg/kg/dag respektive 50 mg/kg/dag.

Mekanismen för sköldkörtelfynd hos hanråttor involverar sannolikt en mikrosomal enzyminduktion i levern som inte anses vara relevant för människor. Effekterna på livmodern/livmoderhalsen och på testikulära interstitiella celler (Leydig) är relaterade till förlängd hypoprolaktinemi sekundärt till CDK4-hämning av laktotrop cellfunktion i hypofysen, vilket förändrar hypotalamus-hypofys-gonadaxeln.

Eventuell ökning av östrogen/progesteron förhållandet hos människor med denna mekanism skulle kompenseras genom en hämmande verkan av samtidig anti-östrogen behandling på östrogen syntesen eftersom Kisqali är avsett för behandling i kombination med östrogensänkande medel.

Med tanke på betydande skillnader mellan gnagare och människor avseende syntesen och rollen för prolaktin förväntas denna verkningsmekanism inte ha konsekvenser hos människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon typ A
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat
Kollodial vattenfri kiseldioxid

Filmdragering

Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Sojalecitin (E322)
Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad)
Talk
Titandioxid (E171)
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Apotek: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 10 månader.

Patient: Förvaras vid högst 25°C i upp till 2 månader. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PCTFE (polyvinylklorid/polyklortrifluoreten) eller PA/alu/PVC (polyamid/aluminium/polyvinylklorid) innehållande 14 eller 21 filmdragerade tabletter.

Förpackningar innehållande 21, 42 eller 63 filmdragerade tabletter och flerpack innehållande 63 (3 förpackningar om 21), 126 (3 förpackningar om 42) eller 189 (3 förpackningar om 63) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1221/001-012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 04 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
1. Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera effekten av Kisqali i kombination med en aromatashämmare för adjuvant behandling av patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväktfaktorreceptor 2-negativ (HER-2-negativ) tidig bröstcancer med hög risk för återfall, bör innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en 5-årsuppföljning av iDFS och OS i NATALEE-studien.	Juni 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL ENKELFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kisqali 200 mg filmdragerade tabletter
ribociklib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller ribociklibsuccinat motsvarande 200 mg ribociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sojalecitin. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

21 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
63 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

Fyll i veckodagarna, börja med den första behandlingsdagen. Markera cirkeln för varje tablett du tar.

Ta din dos en gång om dagen under 3 veckor följt av 1 veckas uppehåll

Inget Kisqali denna vecka

Dag

Vecka

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Apotek: Förvaras i kylskåp i upp till 10 månader.

Patient: Förvaras vid högst 25°C i upp till 2 månader. Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kisqali 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL FLERPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kisqali 200 mg filmdragerade tabletter
ribociklib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller ribociklibsuccinat motsvarande 200 mg ribociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sojalecitin. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Flerpack: 63 (3 förp. om 21) filmdragerade tabletter
Flerpack: 126 (3 förp. om 42) filmdragerade tabletter
Flerpack: 189 (3 förp. om 63) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Apotek: Förvaras i kylskåp i upp till 10 månader.
Patient: Förvaras vid högst 25°C i upp till 2 månader. Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kisqali 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG TILL FLERPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Kisqali 200 mg filmdragerade tabletter
ribociklib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller ribociklibsuccinat motsvarande 200 mg ribociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sojalecitin. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

21 filmdragerade tabletter Ingår i ett flerpack. Får inte säljas separat.
42 filmdragerade tabletter Ingår i ett flerpack. Får inte säljas separat.
63 filmdragerade tabletter Ingår i ett flerpack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

Fyll i veckodagarna, börja med den första behandlingsdagen. Markera cirkeln för varje tablett du tar.

Ta din dos en gång om dagen under 3 veckor följt av 1 veckas uppehåll

Inget Kisqali denna vecka

Dag

Vecka

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Apotek: Förvaras i kylskåp i upp till 10 månader.

Patient: Förvaras vid högst 25°C i upp till 2 månader. Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kisqali 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kisqali 200 mg filmdragerade tabletter
ribociklib.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kisqali 200 mg filmdragerade tabletter Ribociklib (ribociclib.)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kisqali är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Kisqali
3. Hur du tar Kisqali
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kisqali ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kisqali är och vad det används för

Vad Kisqali är

Kisqali innehåller den aktiva substansen ribociklib, som tillhör en läkemedelsgrupp kallad cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6 hämmare.

Vad Kisqali används för

Kisqali används till patienter med en typ av bröstcancer som kallas hormonreceptorpositiv och human epidermal tillväxtfaktorreceptor (HER2)-negativ bröstcancer som är:

- lokaliserad till bröstet eller kan ha spridit sig till lymfkörtlarna i bröstområdet, utan detekterbar spridning till andra delar av kroppen, har opererats bort och har vissa karakteristika som ökar risken att cancer kommer tillbaka. Det används i kombination med en aromatashämmare som ges som hormonbehandling mot cancer (tidig bröstcancer). Kvinnor som ännu inte nått klimakteriet behandlas även med ett läkemedel som kallas luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist som blockerar produktionen av vissa hormoner.
- antingen är framskriden eller metastaserad. Det betyder att cancer har växt utanför bröstet och spridit sig till bröstets lymfkörtlar (lokalt framskriden) eller till andra delar av kroppen (metastaserad). Kisqali används i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant, som är hormonella cancerbehandlingar. Kvinnor som ännu inte nått klimakteriet behandlas även med ett läkemedel som kallas luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist som blockerar produktionen av vissa hormoner.

Hur Kisqali verkar

Kisqali verkar genom att stoppa de tillväxtsignaler som överförs av CDK 4 och 6 proteiner och därigenom stoppa cancerceller från att växa och spridas. Vid tidig bröstcancer kan det förhindra att cancer kommer tillbaka efter operation (behandling efter operation kallas adjuvant behandling). Vid framskriden eller metastaserad bröstcancer kan Kisqali fördröja sjukdomsutvecklingen.

Fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du undrar hur Kisqali verkar eller varför det har skrivits ut till dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Kisqali

Följ läkarens anvisningar noga. De kan avvika från den allmänna informationen i den här bipacksedeln.

Ta inte Kisqali

- om du är allergisk mot ribociklib, jordnöt, soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Rådfråga läkaren om du tror att du kan vara allergisk.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Kisqali.

Om något av följande gäller dig innan du tar Kisqali ska du tala om det för läkaren eller apotekspersonalen:

- om du har feber, halsont eller munsår orsakat av infektioner (tecken på lågt antal vita blodkroppar)
- om du har besvär med levern eller tidigare har haft någon typ av leversjukdom
- om du har eller har haft hjärtsjukdomar eller rubbad hjärtrytm, till exempel oregelbundna hjärtslag, bland annat så kallat förlängt QT-syndrom (förlängt QT-intervall), eller lågt halt kalium, magnesium, kalcium eller fosfor i blodet.

Om något av följande gäller dig under behandling med Kisqali ska du tala om det för läkaren eller apotekspersonalen:

- Om du har en kombination av något av följande symtom; hudutslag, rodnad, blåsbildning på läpparna, ögonen eller munnen, fjällande hud, hög feber, influensaliknande symtom och förstörade lymfkörtlar (kan vara tecken på en allvarlig hudreaktion). Vid en allvarlig hudreaktion kommer läkaren be dig att avbryta behandlingen med Kisqali omedelbart.
- Svårighet att andas, hosta och andfåddhet (kan vara tecken på lung- eller andningsproblem). Vid behov kan din läkare avbryta eller minska din dos av Kisqali eller besluta att stoppa behandlingen med Kisqali permanent.

Kontroller under behandlingen med Kisqali

Du kommer lämna blodprover med jämna mellanrum före och under behandlingen med Kisqali för att kontrollera leverfunktionen, antalet blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar) samt elektrolyter (salter i blodet såsom kalium, kalcium, magnesium och fosfat). Hjärtats aktivitet kommer också att övervakas före och under Kisqali-behandlingen med hjälp av EKG (elektrokardiogram). Vid behov kommer ytterligare tester för att utvärdera din njurfunktion utföras under behandlingen med Kisqali. Om det blir nödvändigt kan läkaren minska dosen Kisqali eller tillfälligt avbryta behandlingen för att din lever, dina njurar, antalet blodkroppar, elektrolytvärden eller hjärtats aktivitet ska återhämta sig/återgå till normala värden. Läkaren kan också besluta att Kisqali-behandlingen ska avbrytas permanent.

Barn och ungdomar

Kisqali ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Kisqali

Innan du tar Kisqali ska du tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptbelagda och receptfria läkemedel, växtbaserade läkemedel eller näringstillskott, eftersom de kan påverka Kisqalis effekt. Tala alltid om för läkaren om du ordinerats ett nytt läkemedel efter att du har börjat behandlingen med Kisqali.

Detta gäller särskilt följande:

- Tamoxifen, ett annat läkemedel för behandling av bröstcancer.
- Vissa läkemedel som används för att behandla svampinfektioner såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol.

- Vissa läkemedel mot HIV/AIDS såsom ritonavir, sakvinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir och efavirenz.
- Vissa läkemedel för att stoppa krampanfall (antiepileptika) såsom karbamazepin och fenytoin.
- Johannesört (även känt som *Hypericum perforatum*)– ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och andra tillstånd.
- Vissa läkemedel för behandling av oregelbunden hjärtrytm eller högt blodtryck såsom amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin, sotalol och verapamil.
- Läkemedel mot malaria såsom klorokin.
- Antibiotika som klaritromycin, telitromycin, moxifloxacin, rifampicin, ciprofloxacin, levofloxacin och azitromycin.
- Vissa läkemedel som används som lugnande medel eller bedövningsmedel, såsom midazolam.
- Vissa läkemedel som används som antipsykotika, såsom haloperidol.
- Läkemedel mot angina (kärlkramp) såsom bepridil.
- Metadon vilket används för att behandla smärta eller opioidberoende.
- Läkemedel som intravenöst ondansetron, som används för att förhindra illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi (behandling med cancerläkemedel).

Kisqali kan öka eller minska mängden av vissa andra läkemedel i blodet. Detta gäller särskilt följande:

- Läkemedel för att behandla symptom på godartad prostatahyperplasi, såsom alfuzosin.
- Tamoxifen, ett annat läkemedel för behandling av bröstcancer.
- Läkemedel mot oregelbunden hjärtrytm, såsom amiodaron eller kinidin.
- Antipsykotika såsom pimozid och quetiapin.
- Läkemedel som används för att sänka kolesterolhalten i blodet, såsom simvastatin eller lovastatin, pitavastatin, pravastatin eller rosuvastatin.
- Läkemedel som används för att behandla höga blodsockernivåer (t.ex. diabetes), såsom metformin.
- Läkemedel som används för att behandla hjärtsjukdomar, såsom digoxin.
- Läkemedel som används vid behandling av pulmonell arteriell hypertension (högt blodtryck i lungornas blodkärl) och erektionsproblem, såsom sildenafil.
- Läkemedel som används för att behandla lågt blodtryck eller migrän, såsom ergotamin eller dihydroergotamin.
- Vissa läkemedel som används mot epileptiska anfall eller som lugnande medel eller bedövningsmedel såsom midazolam.
- Läkemedel som används för att behandla sömnstörningar, såsom triazolam.
- Smärtstillande medel som alfentanil och fentanyl.
- Läkemedel som används för att behandla gastrointestinala störningar, såsom cisaprid.
- Läkemedel för att förhindra avstötning av transplanterade organ, såsom takrolimus, sirolimus och ciklosporin (används även mot inflammation vid reumatoid artrit och psoriasis).
- Everolimus, som används vid flera olika cancertyper och tuberös skleros (används även för att förhindra avstötning vid en organtransplantation).

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om något av dina läkemedel ingår i ovanstående grupper.

Kisqali med mat och dryck

Ät inte grapefrukt eller mat som innehåller grapefrukt och drick inte juicer som innehåller grapefrukt under behandlingen med Kisqali. Det kan påverka hur Kisqali behandlas i kroppen och öka mängden Kisqali i blodet.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Läkaren kommer att informera dig om vilka risker som finns med att ta Kisqali under graviditet.

Graviditet och fertila kvinnor

Kisqali ska inte användas under graviditet eftersom det kan skada ditt ofödda barn. Om du är en kvinna som kan bli gravid (fertil) ska du ha lämnat ett negativt graviditetstest innan behandling med Kisqali påbörjas. Du ska använda ett effektivt preventivmedel (tex dubbla barriärmetoder såsom kondom och pessar) medan du tar Kisqali och i minst 21 dagar efter den sista dosen. Fråga läkaren om olika alternativ av effektiva preventivmedel.

Amning

Du ska inte amma medan du tar Kisqali och i minst 21 dagar efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med Kisqali kan orsaka trötthet, yrsel eller en svindelkänsla. Du ska därför vara försiktig när du kör något fordon eller använder maskiner under behandlingen med Kisqali.

Kisqali innehåller sojalecitin

Om du är allergisk mot jordnöt eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Kisqali

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan talar om för dig exakt hur många tabletter du ska ta och vilka dagar du ska ta dem. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Ändra inte dosen av Kisqali eller behandlingsschemat utan att tala med läkaren.

Ta inte mer läkemedel än läkaren ordinerat.

Hur mycket Kisqali ska du ta?

	Rekommenderad startdos av Kisqali	Antal tabletters
Tidig bröstcancer	400 mg en gång om dagen	2 tabletter om 200 mg
Framskriden eller metastaserad bröstcancer	600 mg en gång om dagen	3 tabletter om 200 mg
Notera: En behandlingscykel varar i 28 dagar. Ta Kisqali en gång dagligen dag 1 till och med 21 i varje 28-dagarscykel. Ta inte Kisqali på dag 22 till 28 av cykeln.		

- Ytterkartongen av Kisqali-förpackningen innehåller ett ”kalenderverktyg” som hjälper dig att följa din dagliga Kisqalidos genom att du markerar en cirkel för varje tablett du tar under 28-dagarscykeln.
- Läkaren talar om exakt hur många tabletter av Kisqali du ska ta. I vissa situationer (t.ex. vid lever eller njurproblem) kan läkaren ordinera en lägre dos av Kisqali.

Det är mycket viktigt att du följer läkarens anvisningar. Om du får vissa biverkningar kan läkaren be dig ta en lägre dos, göra ett uppehåll i behandlingen med Kisqali eller avsluta behandlingen.

När ska du ta Kisqali

Ta Kisqali en gång dagligen vid samma tid varje dag, helst på morgonen. Då blir det lättare att komma ihåg att ta din medicin och att lägga märke till eventuella biverkningar som kan uppstå så att du snabbt kan kontakta läkare.

Hur du tar Kisqali

Kisqali-tabletterna ska sväljas hela (får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs). Ta inte en tablett som är trasig, sprucken eller skadad på annat sätt.

Kisqali med mat och dryck

Du bör ta Kisqali en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag, helst på morgonen. Du kan ta tabletten med eller utan mat.

Hur länge ska du ta Kisqali

Ta Kisqali en gång dagligen dag 1 till och med 21 i varje 28-dagarscykel. Fortsätt behandling med Kisqali så länge läkaren ordinerar det.

Vid tidig bröstcancer rekommenderas en behandlingslängd på högst 3 år. Vid avancerad eller metastaserad bröstcancer är detta en långtidsbehandling. Läkaren kontrollerar ditt tillstånd med jämna mellanrum för att se att behandlingen har önskad effekt.

Om du har tagit för stor mängd av Kisqali

Om du har tagit för många tabletter, eller om någon annan har tagit din medicin, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för rådgivning. Visa upp Kisqali-förpackningen. Medicinsk vård kan behövas.

Om du har missat att ta en dos Kisqali

Om du kräks efter att ha tagit dosen eller glömmer att ta en dos ska du hoppa över den missade dosen den dagen. Ta nästa dos vid vanlig tid nästa dag.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en missad dos. Vänta istället tills det är dags för nästa planerade dos och ta då den vanliga dosen.

Om du slutar att ta Kisqali

Kontakta läkare om du tror att din dos är för hög eller för låg. Sluta inte att ta Kisqali såvida inte läkaren säger det. Om du slutar att ta Kisqali kan din cancer förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Läs noga igenom detta avsnitt. Biverkningar som kan vara allvarliga presenteras först (**”Vissa biverkningar kan vara allvarliga”**), följt av alla andra biverkningar (**”Övriga möjliga biverkningar”**) i fallande frekvensordning.

Tidig bröstcancer

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

Läkaren kan be dig ta en lägre dos, göra ett uppehåll i behandlingen med Kisqali eller avbryta behandlingen helt. Tala omedelbart om för läkaren om du får något av följande symtom under behandlingen med Kisqali:

- Feber, svettning eller frossa, hosta, influensaliknande symtom, viktnedgång, andfåddhet, blod i upphostning, sår på kroppen, varma eller smärtande områden på kroppen, diarré eller magsmärta, eller känsla av väldigt trötthet (tecken eller symtom på infektioner). *Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).*
- Feber, frossa, svaghet och täta infektioner med symtom som halsont eller munsår. Detta kan vara tecken på låga nivåer av vita blodkroppar (*mycket vanliga, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer*) eller en låg nivå av lymfocyter som är en specifik typ av vita blodkroppar (*vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer*).
- Avvikande resultat av blodprov som ger information om leverns funktion (avvikande leverfunktionstester). *Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).*
- Blödning eller blåmärken utan uppenbar orsak (tecken på lågt antal blodplättar). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Minskad kaliumhalt i blodet vilket kan leda till störningar i hjärtrytmen. *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*

- Smärtor eller obehagskänslor i bröstkorgen, förändrad hjärtrytm (snabbare eller långsammare), hjärklappning, ostadighetskänsla, svimning, yrsel, blåaktiga läppar, andfåddhet, svullnad (ödem) i benen eller huden (detta kan vara tecken på hjärtproblem). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Trötthet, kliande gulfärgad hud eller gulfärgade ögonvitor, illamående eller kräkningar, aptitförlust, smärta i övre högra delen av buken, mörkfärgad eller brun urin, eller om du blöder eller får blåmärken lättare än normalt (detta kan vara tecken på leverproblem). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Inflammation i lungorna som kan orsaka torrhosta, bröstsmärta, feber, andfåddhet och andningssvårighet (detta kan vara tecken på interstitiell lungsjukdom/pneumoni som, om den är kraftig, kan vara livshotande). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Halsont eller munsår med ett enstaka febertillfälle på minst 38,3°C eller feber över 38°C under mer än en timma och/eller med infektion (febril neutropeni). *Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).*

Övriga möjliga biverkningar

Övriga biverkningar som kan inträffa står listade nedan. Om dessa biverkningar blir kraftiga kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- halsont, snuva, feber (tecken på luftvägsinfektion)
- smärtsamma och täta urinerings (tecken på urinvägsinfektion)
- illamående
- huvudvärk
- fatigue (trötthet)
- asteni (svaghet)
- alopeci (hårfall eller tunnare hår)
- diarré
- förstoppning
- hosta
- buksmärta
- pyrexia (feber)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hudutslag
- svindel eller ostadighetskänsla
- trötthet, blek hud (kan vara tecken på lågt antal röda blodkroppar dvs. anemi)
- kräkningar
- pruritus (klåda)
- ödem (svullna händer, anklar eller fötter)
- dyspné (andfåddhet, andningssvårigheter)
- stomatit (sår i munnen med inflammerade slemhinnor)
- orofaryngeal smärta (halsont)
- minskad kalciumhalt i blodet som ibland kan leda till kramper
- minskad aptit
- avvikande värden på njurfunktionstester (hög kreatininhalt i blodet)

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

Din läkare kan be dig att ta en lägre dos, göra ett uppehåll i behandlingen eller avbryta behandlingen helt. Tala omedelbart om för läkaren om du får något av följande symtom under behandlingen med Kisqali:

- Feber, svettning eller frossa, hosta, influensaliknande symtom, viktnedgång, andfåddhet, blod i upphostning, sår på kroppen, varma eller smärtande områden på kroppen, diarré eller

magsmärtor, eller känsla av väldig trötthet (tecken eller symtom på infektioner). *Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).*

- Feber, frossa, svaghet och täta infektioner med symtom som halsont eller munsår (tecken på låga nivåer av leukocyter eller lymfocyter som är olika typer av vita blodkroppar). *Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).*
- Avvikande resultat av blodprov som ger information om leverns funktion (avvikande leverfunktionstester). *Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).*
- Blödning eller blåmärken utan uppenbar orsak (tecken på lågt antal blodplättar). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Halsont eller munsår med ett enstaka febertillfälle på minst 38,3°C eller feber över 38°C under mer än en timma och/eller med infektion (febril neutropeni). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Trötthet, kliande guldfärgad hud eller guldfärgade ögonvitor, illamående eller kräkningar, aptitförlust, smärtor i övre högra delen av buken, mörkfärgad eller brun urin, eller om du blöder eller får blåmärken lättare än normalt (detta kan vara tecken på leverproblem). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Minskad kaliumhalt i blodet vilket kan leda till störningar i hjärtrytm. *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Smärtor eller obehagskänslor i bröstorgen, förändrad hjärtrytm (snabbare eller långsammare), hjärklappning, ostadighetskänsla, svimning, yrsel, blåaktiga läppar, andfåddhet, svullnad (ödem) i benen eller huden (detta kan vara tecken på hjärtproblem). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Inflammation i lungorna som kan orsaka torrhosta, bröstsmärta, feber, andfåddhet och andningssvårighet (detta kan vara tecken på interstitiell lungsjukdom/pneumoni som, om den är kraftig, kan vara livshotande). *Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).*
- Allvarlig infektion med snabb puls, andfåddhet eller snabb andning, feber och frossa (detta kan vara tecken på sepsis (blodförgiftning) dvs. en infektion i blodet som kan vara livshotande). *Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).*
- Allvarlig hudreaktion som kan inkludera en kombination av följande symtom: hudutslag, rodnad, blåbildning på läpparna, ögonen eller munnen, fjällande hud, hög feber, influensaliknande symtom, förstörade lymfkörtlar (toxisk epidermal nekrolis [TEN]). *Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).*

Övriga möjliga biverkningar

Övriga biverkningar som kan inträffa står listade nedan. Om dessa biverkningar blir kraftiga: kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- trötthet, blek hud (kan vara tecken på lågt antal röda blodkroppar dvs. anemi)
- halsont, snuva, feber (tecken på luftvägsinfektion)
- smärtsamma och täta urineringar (tecken på urinvägsinfektion)
- minskad aptit
- huvudvärk
- svindel eller ostadighetskänsla
- dyspné (andfåddhet, andningssvårigheter)
- hosta
- illamående
- diarré
- kräkningar
- förstoppning
- buksmärtor
- stomatit (sår i munnen med inflammerade slemhinnor)
- dyspepsi (orolig mage, matsmältningsbesvär, halsbränna)
- alopeci (håravfall eller tunnare hår)
- hudutslag

- pruritus (klåda)
- ryggsmärta
- fatigue (trötthet)
- ödem (svullna händer, anklar eller fötter)
- pyrexia (feber)
- asteni (svaghet)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré (tecken på gastroenterit, dvs. en infektion i magtarmkanalen)
- minskad kalciumhalt i blodet som ibland kan leda till kramper
- minskad fosfathalt i blodet
- vertigo (snurrande känsla)
- rinnande ögon
- torra ögon
- minskad kaliumhalt i blodet, vilket kan leda till störningar i hjärtrytmen
- dysgeusi (konstig smak i munnen)
- torr hud
- erytem (hudrodnad)
- vitiligo (vita fläckar i huden pga. avsaknad av pigment)
- orofaryngeal smärta (halsont)
- muntorrhet
- avvikande värden på njurfunktionstester (hög kreatininhalt i blodet)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Hudreaktion som orsakar röda prickar eller fläckar på huden, som kan se ut som en måltavla med ett mörkrött centrum omgivet av blekare röda ringar (erythema multiforme)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kisqali ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Apotek: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 10 månader.

Patient: Förvaras vid högst 25°C i upp till 2 månader. Förvaras i originalförpackningen.

Ta inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha manipulerats på något sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ribociklib. Varje filmdragerad tablett innehåller ribociklibsuccinat motsvarande 200 mg ribociklib.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, krospovidon typ A lågsobstituerad hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiselgel.
Dragering: svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), sojalecitin (E322) (se ”Kisqali innehåller sojalecitin” i avsnitt 2), polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad), talk, titandioxid (E171), xantangummi.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kisqali tillhandahålls som filmdragerade tabletter i blister.

De filmdragerade tabletterna är ljus grållila, utan skåra, runda, präglade med ”RIC” på ena sidan och ”NVR” på andra sidan.

Förpackningsstorlekar: Förpackningar innehållande 21, 42 eller 63 filmdragerade tabletter och multi-förpackningar innehållande 63 (3 förpackningar om 21), 126 (3 förpackningar om 42) eller 189 (3 förpackningar om 63) filmdragerade tabletter.

Kisqali-förpackningar innehållande 63 tabletter är avsedda att användas av patienter som tar den dagliga dosen av ribociklib om 600 mg (3 tabletter en gång dagligen).

Kisqali-förpackningar innehållande 42 tabletter är avsedda att användas av patienter som tar den dagliga dosen av ribociklib om 400 mg (2 tabletter en gång dagligen).

Kisqali-förpackningar innehållande 21 tabletter är avsedda att användas av patienter som tar den lägsta dagliga dosen av ribociklib om 200 mg (1 tablett en gång dagligen).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>