



Kisqali (ribosiklib) preparatomtale

Kisqali er indisert til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.¹

Viktig sikkerhetsinformasjon

Kisqali er kontraindisert ved overfølsomhet for innholdsstoffene, peanøtter eller soya.² Kisqali bør unngås ved eksisterende eller signifikant risiko for utvikling av QTC-forlengelse.³ Kisqali metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og dosereduksjoner kan være aktuelt.³ Behandlingen med Kisqali krever monitorering under de første behandlingssyklusene.⁴ Eldre >65 år: Dosejustering ikke nødvendig.⁵ Kan tas med eller uten mat.⁴

Referanser

1. Kisqali SPC avsnitt 4.1. 2. Kisqali SPC avsnitt 4.3. 3. Kisqali SPC avsnitt 4.4. 4. Kisqali SPC avsnitt 4.2. 5. Kisqali SPC avsnitt 5.2. For nærmere informasjon, se felleskatalogen.no.

Innhold

1.	LEGEMIDLETS NAVN	4
2.	KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING	4
3.	LEGEMIDDELFORM	4
4.	KLINISKE OPPLYSNINGER	4
4.1	Indikasjoner	4
4.3	Kontraindikasjoner	11
4.4	Advarsler og forsiktighetsregler	11
4.5	Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon	14
4.6	Fertilitet, graviditet og amming	17
4.7	Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner	17
4.8	Bivirkninger	17
4.9	Overdosering	23
5.	FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER	23
5.1	Farmakodynamiske egenskaper	23
5.3	Prekliniske sikkerhetsdata	44
6.	FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER	46
6.1	Hjelpestoffer	46
6.2	Uforlikeligheter	46
6.3	Holdbarhet	46
6.5	Emballasje (type og innhold)	46
6.6	Spesielle forholdsregler for destruksjon	47
7.	INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN	47
8.	MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)	47
9.	DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE	47
10.	OPPDATERINGSDATO	47

Kisqali «Novartis»

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisqali 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ribosiklibsuksinat tilsvarende 200 mg ribosiklib (ribociclib.).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,344 mg soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Svakt gråfiolett, uten delestrek, rund, buet med skråkanter (omtrentlig diameter: 11,1 mm), preget med “RIC” på den ene siden og “NVR” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tidlig brystkreft

Kisqali, i kombinasjon med en aromatasehemmer, er indisert til adjuvant behandling av pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1 for seleksjonskriterier).

Hos pre- eller perimenopausale kvinner, eller menn, skal aromatasehemmeren kombineres med en luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Avansert eller metastatisk brystkreft

Kisqali er indisert til behandling av kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Kisqali skal initieres av lege som har erfaring i bruk av kreftbehandling.

HR-positiv, HER2-negativ undersøkelse

Pasientutvelgelse for behandling med Kisqali basert på tumoruttrykk av HR og HER2, bør foretas ved bruk av et CE-merket in vitro-diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr med korresponderende tiltenkt formål. Dersom et CE-merket IVD-produkt ikke er tilgjengelig, bør bekreftelsen foretas med en alternativ validert test.

Dosering

Tidlig brystkreft

Anbefalt dose er 400 mg (to 200 mg filmdrasjerte tabletter) ribosiklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Hos pasienter med tidlig brystkreft bør Kisqali tas inntil 3-års behandling er fullført eller inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Ved kombinasjon av Kisqali og en aromatasehemmer, skal aromatasehemmeren tas peroralt én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagerssyklusen. Se preparatomtalen til aromatasehemmeren for ytterligere informasjon.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner, eller menn, skal aromatasehemmeren kombineres med en LHRH-agonist.

Avansert eller metastatisk brystkreft

Anbefalt dose er 600 mg (tre 200 mg filmdrasjerte tabletter) ribosiklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft, bør behandlingen pågå så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Ved kombinasjon av Kisqali og en aromatasehemmer, skal aromatasehemmeren tas peroralt én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagerssyklusen. Se preparatomtalen til aromatasehemmeren for ytterligere informasjon.

Ved kombinasjon av Kisqali og fulvestrant, skal fulvestrant administreres intramuskulært ved dag 1, 15 og 29, og deretter én gang i måneden. Se preparatomtalen til fulvestrant for ytterligere informasjon.

Behandling av pre- og perimenopausale kvinner med godkjente Kisqali-kombinasjoner, skal også inkludere en LHRH-agonist i henhold til lokal klinisk praksis.

Dosejustering

Håndtering av alvorlige eller ikke tolererbare bivirkninger kan kreve midlertidig doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Kisqali. Ved behov for dosereduksjon, se anbefalte retningslinjer for dosereduksjon som er listet opp i tabell 1.

Tabell 1 Retningslinjer for anbefalte dosejusteringer

	Kisqali	
	Dose	Antall 200 mg tabletter
Tidlig brystkreft		
Startdose	400 mg/dag	2
Dosereduksjon	200 mg*/dag	1
Avansert eller metastatisk brystkreft		
Startdose	600 mg/døgn	3
Første dosereduksjon	400 mg/døgn	2
Andre dosereduksjon	200 mg*/døgn	1
* Ved behov for dosereduksjon utover 200 mg/døgn bør behandlingen seponeres permanent.		

Tabell 2, 3, 4, 5 og 6 oppsummerer anbefalinger for doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Kisqali ved håndtering av spesifikke bivirkninger. Hver pasient skal behandles ut ifra den kliniske vurderingen til behandlende lege på grunnlag av individuell evaluering av nytte/risiko (se pkt. 4.4).

Det skal foretas fullstendig blodtelling (CBC) før oppstart av behandling med Kisqali. Etter oppstart av behandling skal CBC overvåkes hver andre uke i de første 2 syklusene, i begynnelsen av hver av de påfølgende 4 syklusene og deretter når det er klinisk hensiktsmessig.

Tabell 2 Dosejustering og håndtering – Nøytropeni

	Grad 1 eller 2* (ANC 1 000/mm ³ - ≤ LLN)	Grad 3* (ANC 500 - < 1 000/mm ³)	Febril nøytropeni av grad 3**	Grad 4* (ANC < 500/mm ³)
Nøytropeni	Ingen dosejustering er nødvendig.	Doseavbrudd inntil bedring til grad ≤ 2. Gjenoppta behandling med Kisqali ved samme dosenivå. Ved tilbakevendende toksisitet av grad 3: doseavbrudd inntil bedring til grad ≤ 2, gjenoppta deretter behandling med Kisqali og reduser med 1 dosenivå.	Doseavbrudd inntil bedring til grad ≤ 2. Gjenoppta behandling med Kisqali og reduser med 1 dosenivå.	Doseavbrudd inntil bedring til grad ≤ 2. Gjenoppta behandling med Kisqali og reduser med 1 dosenivå.
* Grad i henhold til CTCAE versjon 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events [felles terminologikriterier for bivirkninger]) ** Nøytropeni av grad 3 med ett tilfelle av feber > 38,3 °C (eller 38 °C og høyere som varer i mer enn én time og/eller samtidig infeksjon) ANC = absolutt nøytrofiltall; LLN = “lower limit of normal” (nedre normalgrense)				

Det skal foretas leverfunksjonstester (LFTs) før oppstart av behandling med Kisqali. Etter oppstart av behandling skal det foretas leverfunksjonstester hver andre uke i de første 2 syklusene, i begynnelsen av hver av de påfølgende 4 syklusene og deretter når det er klinisk hensiktsmessig. Dersom det observeres avvik av grad ≥ 2, anbefales hyppigere overvåking.

Tabell 3 Dosejustering og håndtering – Hepatobiliære toksisiteter

	Grad 1* (> ULN – 3 x ULN)	Grad 2* (> 3 til 5 x ULN)	Grad 3* (> 5 til 20 x ULN)	Grad 4* (> 20 x ULN)
Økning i ASAT og/eller ALAT fra baseline**, uten økning i totalbilirubin over 2 x ULN	Ingen dosejustering er nødvendig.	Grad < 2 ved baseline: Doseavbrudd inntil bedring til ≤ baseline grad, gjenoppta deretter behandling med Kisqali ved samme dosenivå. Ved tilbakevendende grad 2 skal behandling med Kisqali gjenopptas ved neste lavere dosenivå. Grad = 2 ved baseline: Ingen doseavbrudd.	Doseavbrudd inntil bedring til ≤ baseline grad, gjenoppta deretter behandling med Kisqali ved neste lavere dosenivå. Ved tilbakevendende grad 3 skal behandling med Kisqali seponeres.	Seponer behandling med Kisqali.
Kombinert økning i ASAT og/eller ALAT sammen med økt totalbilirubin, uten at det foreligger kolestase	Dersom pasientene utvikler ALAT og/eller ASAT > 3 x ULN sammen med totalbilirubin > 2 x ULN uavhengig av baseline grad, skal behandling med Kisqali seponeres.			
* Grad i henhold til CTCAE versjon 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events [felles terminologikriterier for bivirkninger]) ** Baseline = før behandlingsoppstart ULN = “upper limit of normal” (øvre normalgrense)				

EKG skal tas hos alle pasienter før oppstart av behandling med Kisqali.

Behandling med Kisqali bør kun initieres hos pasienter med QTcF-verdier under 450 msek.

Etter oppstart av behandling skal EKG gjentas på omtrent dag 14 av første syklus og deretter ved klinisk behov.

Ved QTcF-forlengelse under behandling anbefales hyppigere EKG-overvåking hos pasienter med tidlig brystkreft og avansert eller metastatisk brystkreft.

Tabell 4 Dosejustering og håndtering – Forlenget QT-intervall

QTcF*-forlenging	Tidlig brystkreft	Avansert eller metastatisk brystkreft
> 480 msek og ≤ 500 msek	Doseavbrudd av Kisqali inntil QTcF avtar til < 481 msek.	
	Gjenoppta behandlingen ved samme dosenivå.	Reduser behandlingen til neste lavere dosenivå.
	Dersom QTcF ≥ 481 msek oppstår på nytt, avbryt behandling med Kisqali inntil QTcF avtar til < 481 msek, gjenoppta deretter behandlingen ved neste lavere dosenivå.	
> 500 msek	Doseavbrudd av Kisqali inntil QTcF avtar til < 481 msek, gjenoppta deretter behandlingen ved neste lavere dosenivå. Dersom QTcF > 500 msek oppstår på nytt, seponer behandling med Kisqali.	
Dersom QTcF er høyere enn 500 msek eller viser en større endring enn 60 msek fra baseline i kombinasjon med torsade de pointes eller polymorf ventrikulær takykardi eller tegn/symptomer på alvorlig arytmi, skal behandling med Kisqali seponeres permanent.		
Merk: Hvis ytterligere dosereduksjoner kreves ved 200 mg dose, skal behandling med Kisqali seponeres.		
*QTcF = QT-intervall korrigert med Fridericias formel.		

Tabell 5 Dosejustering og håndtering – ILD/pneumonitt

	Grad 1* (asymptomatisk)	Grad 2* (symptomatisk)	Grad 3 eller 4* (alvorlig)
ILD/pneumonitt	Ingen dosejustering er nødvendig. Start adekvat medisinsk behandling og overvåk i henhold til klinisk indikasjon.	Doseavbrudd inntil bedring til grad ≤ 1, gjenoppta deretter behandling med Kisqali ved neste lavere dosenivå**.	Seponer behandling med Kisqali.
*Grad i henhold til CTCAE versjon 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events [felles terminologikriterier for bivirkninger])			
**En individuell nytte-/risikovurdering bør foretas når gjenopptak av behandling med Kisqali vurderes.			
ILD = interstitiell lungesykdom			

Tabell 6 Dosejustering og håndtering – Andre toksisiteter*

Andre toksisiteter	Grad 1 eller 2**	Grad 3**	Grad 4**
	Ingen dosejustering er nødvendig. Start adekvat medisinsk behandling og overvåk i henhold til klinisk indikasjon.	Doseavbrudd inntil bedring til grad ≤ 1 , gjenoppta deretter behandling med Kisqali ved samme dosenivå. Ved tilbakevendende grad 3, skal behandling med Kisqali gjenopptas ved neste lavere dosenivå.	Seponer behandling med Kisqali.
* Unntatt nøytropeni, hepatotoksitet, forlenget QT-intervall og ILD/pneumonitt. ** Grad i henhold til CTCAE versjon 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events [felles terminologikriterier for bivirkninger])			

Se preparatomtalen til aromatasehemmeren, fulvestrant eller LHRH-agonisten som tas samtidig, for anbefalinger i forhold til dosejustering og annen relevant sikkerhetsinformasjon ved toksisitet.

Dosejustering for bruk av Kisqali sammen med sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere skal unngås, og et alternativt samtidig legemiddel med mindre potensial for CYP3A4-hemming bør vurderes. Dersom pasientene må få en sterk CYP3A4-hemmer samtidig med ribosiklib, skal Kisqali-dosen reduseres (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som tar 600 mg ribosiklib daglig og hvor man ikke kan unngå å starte samtidig behandling med en sterk CYP3A4-hemmer, skal dosen reduseres ytterligere til 400 mg.

Hos pasienter som tar 400 mg ribosiklib daglig og hvor man ikke kan unngå å starte samtidig behandling med en sterk CYP3A4-hemmer, skal dosen reduseres ytterligere til 200 mg.

Hos pasienter som har fått dosen redusert til 200 mg ribosiklib daglig og hvor man ikke kan unngå å starte samtidig behandling med en sterk CYP3A4-hemmer, skal behandling med Kisqali avbrytes.

Grunnet variasjon blant pasienter er det ikke sikkert at anbefalte dosejusteringer vil være optimale for alle pasientene, og nøye overvåking av tegn på toksisitet anbefales derfor. Hvis den sterke hemmeren seponeres, skal dosen med Kisqali endres tilbake til den dosen som ble brukt før oppstart av den sterke CYP3A4-hemmeren etter minst 5 halveringstider av den sterke CYP3A4-hemmeren (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales en startdose på 200 mg hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Kisqali er ikke undersøkt hos brystkreftpasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med tidlig brystkreft med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A); pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) kan ha økt (mindre enn 2 ganger) eksponering for ribosiklib, og det anbefales en startdose på 400 mg Kisqali én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Kisqali hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Kisqali skal tas peroralt én gang daglig, med eller uten mat (se pkt. 4.5). Pasientene bør oppfordres til å ta dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag, fortrinnsvis om morgenen. Dersom pasienten kaster opp etter å ha tatt dosen eller glemmer en dose, skal det ikke tas en ekstra dose den dagen. Neste forskrevne dose tas til vanlig tid. Tablettene skal svelges hele og skal ikke tygges, knuses eller deles. Ingen tabletter skal inntas dersom de er ødelagte, sprukne eller på annen måte ikke er intakte.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller peanøtter, soya eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kritisk visceral sykdom

Sikkerhet og effekt av ribosiklib hos pasienter med kritisk visceral sykdom er ikke undersøkt.

Nøytropeni

Avhengig av alvorlighetsgraden av nøytropeni kan det være at behandlingen med Kisqali vil måtte avbrytes, reduseres eller seponeres som beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hepatobiliær toksisitet

Det skal foretas leverfunksjonstester før oppstart av behandling med Kisqali. Etter oppstart av behandling skal leverfunksjonen overvåkes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Avhengig av alvorlighetsgraden av forhøyede transaminaser kan det hende at behandlingen med Kisqali må avbrytes, reduseres eller seponeres som beskrevet i tabell 3 (se pkt. 4.2 og 4.8). Anbefalinger for pasienter som har forhøyet ASAT/ALAT av grad ≥ 3 ved baseline har ikke blitt fastslått.

Forlenget QT-intervall

Bruk av Kisqali bør unngås hos pasienter som allerede har eller som har signifikant risiko for å utvikle QTc-forlengelse. Dette omfatter pasienter:

- med lang QT-syndrom.
- med ukontrollert eller signifikant hjertesykdom, inkludert nylig myokardinfarkt, kongestiv hjertesvikt, ustabil angina og bradyarytmi.
- med elektrolyttforstyrrelser.

Bruk av Kisqali sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet og/eller sterke CYP3A4-hemmere skal unngås, siden det kan føre til klinisk betydningsfull forlengelse av QTcF-intervallet (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1). Dersom samtidig behandling med en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, bør Kisqali-dosen endres som beskrevet i pkt. 4.2.

Basert på funn i studie E2301 (MONALEESA-7), anbefales ikke Kisqali i kombinasjon med tamoksifen (se pkt. 4.8 og 5.1).

Tidlig brystkreft

I studie O12301C (NATALEE) ble det observert en QTcF-intervalløkning på > 60 msek fra baseline hos 19 pasienter (0,8 %) som fikk Kisqali og aromatasehemmer.

EKG skal tas før oppstart av behandling. Behandling med Kisqali skal kun initieres hos pasienter med QTcF-verdier på mindre enn 450 msek. EKG skal gjentas rundt dag 14 av første syklus og deretter i henhold til klinisk indikasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos pasienter med tidlig brystkreft skal adekvat overvåking av serumelektrolytter (inkludert kalium, kalsium, fosfor og magnesium) foretas før oppstart av behandling, i begynnelsen av de første 6 syklusene og deretter i henhold til klinisk indikasjon. Eventuelle avvik skal korrigeres før oppstart av behandling med Kisqali og under behandling med Kisqali.

Basert på observert QT-forlengelse under behandling kan det hende at behandlingen med Kisqali må avbrytes, reduseres eller seponeres som beskrevet i tabell 4 (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Avansert eller metastatisk brystkreft

Ved studie-E2301 (MONALEESA-7) ble det observert en QTcF-intervalløkning på > 60 msek fra baseline hos 14/87 pasienter (16,1 %) som fikk Kisqali og tamoksifen, og hos 18/245 pasienter (7,3 %) som fikk Kisqali og en ikke-steroid aromatasehemmer (NSAI).

EKG skal tas før oppstart av behandling. Behandling med Kisqali skal kun initieres hos pasienter med QTcF-verdier på mindre enn 450 msek. EKG skal gjentas rundt dag 14 av første syklus og deretter i henhold til klinisk indikasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft skal adekvat overvåking av serumelektrolytter (inkludert kalium, kalsium, fosfor og magnesium) foretas før oppstart av behandling, i begynnelsen av de første 6 syklusene og deretter i henhold til klinisk indikasjon. Eventuelle avvik skal korrigeres før oppstart av behandling med Kisqali og under behandling med Kisqali.

Basert på observert QT-forlengelse under behandling kan det hende at behandlingen med Kisqali må

avbrytes, reduseres eller seponeres som beskrevet i tabell 4 (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Alvorlige hudreaksjoner

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert under behandling med Kisqali. Ved tegn og symptomer som tyder på alvorlige hudreaksjoner (f.eks. progressivt utbredt utslett, ofte med blommer eller slimhinneskader), skal Kisqali seponeres umiddelbart.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt har blitt rapportert med Kisqali. Pasienter skal overvåkes for lungesyntomer som kan tyde på ILD/pneumonitt, som kan inkludere hypoksi, hoste og dyspné, og dosejusteringer skal foretas i henhold til tabell 5 (se pkt. 4.2).

Basert på alvorlighetsgraden av ILD/pneumonitt, som kan være fatal, kan doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering være nødvendig som beskrevet i tabell 5 (se pkt. 4.2).

Forhøyet kreatinin i blod

Ribosiklib kan føre til forhøyede nivåer av kreatinin i blod grunnet dets rolle som hemmer av de renale transportørene organisk kationtransportør 2 (OCT2) og multidrug- og toksineksstruderende transportør 1 (MATE1). Disse er involvert i den aktive sekresjonen av kreatinin fra proksimale tubuli (se pkt. 4.5). Ved forhøyede kreatininverdier i blod under behandling, anbefales det å utføre en undersøkelse av nyrefunksjonen for å utelukke nedsatt nyrefunksjon.

CYP3A4-substrater

Ribosiklib er en sterk CYP3A4-hemmer ved en dose på 600 mg og en moderat CYP3A4-hemmer ved en dose på 400 mg. Derfor kan ribosiklib interagere med legemidler som metaboliseres via CYP3A4, som kan føre til økt serumkonsentrasjon av CYP3A4-substrater (se pkt. 4.5). Det anbefales å utvise forsiktighet ved samtidig bruk av sensitive CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu og preparatomtalen til de andre legemidlene bør konsulteres for anbefalinger for samtidig bruk med CYP3A4-hemmere.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er den anbefalte startdosen på 200 mg beregnet å resultere i omtrent 45 % lavere eksponering sammenlignet med standard startdose på 600 mg hos pasienter avansert eller metastatisk brystkreft med normal nyrefunksjon. Effekten ved denne startdosen har ikke blitt fastslått. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og nøye monitorering for tegn på toksisitet skal utføres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling med Kisqali og i minst 21 dager etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

Soyalecitin

Kisqali inneholder soylecitin. Pasienter som er overfølsomme overfor peanøtter eller soya skal ikke ta Kisqali (se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan gi økt plasmakonsentrasjon av ribosiklib

Ribosiklib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Legemidler som kan påvirke aktiviteten til CYP3A4-enzym kan derfor endre farmakokinetikken til ribosiklib. Samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ritonavir (100 mg to ganger daglig i 14 dager) sammen med en enkeltdose ribosiklib på 400 mg økte ribosiklib-eksponeringen (AUC_{inf}) og maksimal konsentrasjon (C_{max}) hos friske personer henholdsvis 3,2 og 1,7 ganger, sammenlignet med en enkeltdose ribosiklib på 400 mg administrert alene. C_{max} og AUC_{last} for LEQ803 (en fremtredende metabolitt av ribosiklib, som står for mindre enn 10 % av eksponeringen for modersubstansen) ble redusert med henholdsvis 96 % og 98 %. Fysiologisk baserte farmakokinetiske (PBPK)-simuleringer estimerte at samtidig administrering av ritonavir (100 mg to ganger daglig) økte ribosiklibs (400 mg én gang daglig) C_{max} og AUC_{0-24h} ved steady-state med henholdsvis 1,5 ganger og 1,8 ganger.

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere inkludert, men ikke begrenset til, følgende virkestoffer må unngås: klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir, ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakinavir, telaprevir, telitromycin, verapamil og vorikonazol (se pkt. 4.4). Alternative samtidige legemidler med mindre potensial for hemming av CYP3A4 bør vurderes, og pasientene bør overvåkes med tanke på bivirkninger relatert til ribosiklib (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Dersom samtidig administrering av Kisqali og en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, bør dosen med Kisqali endres som beskrevet i pkt. 4.2. Det finnes imidlertid ingen kliniske data for disse dosejusteringene. Grunnet variasjon blant pasienter er det ikke sikkert at anbefalte dosejusteringer vil være optimale for alle pasientene, og nøye overvåking med tanke på bivirkninger relatert til ribosiklib anbefales derfor. Ved ribosiklib-relatert toksisitet bør dosen justeres eller behandlingen avbrytes inntil toksisiteten er redusert (se pkt. 4.2 og 5.2). Dersom behandlingen med den sterke CYP3A4 hemmeren avbrytes, bør dosen med Kisqali endres tilbake til den dosen som ble brukt før oppstart av den sterke CYP3A4-hemmeren, etter minst 5 halveringstider av den sterke CYP3A4-hemmeren (se preparatomtalen til den aktuelle CYP3A4-hemmeren).

PBPK-simuleringer tyder på at ved en dose på 600 mg ribosiklib kan en moderat CYP3A4-hemmer (erytromycin) øke C_{max} og AUC ved steady-state for ribosiklib med henholdsvis 1,1 ganger og 1,1 ganger. PBPK-simuleringer tyder på at en moderat CYP3A4-hemmer kan øke C_{max} og AUC ved steady state for ribosiklib 400 mg med henholdsvis 1,1 ganger og 1,2 ganger. Effekten ved dosen 200 mg én gang daglig ble anslått til å være en økning i C_{max} og AUC ved steady-state på henholdsvis 1,3 ganger og 1,5 ganger. Dosejustering av ribosiklib er ikke nødvendig ved behandlingsoppstart av svake eller moderate CYP3A4-hemmere. Det anbefales imidlertid å monitorere ribosiklib-relaterte bivirkninger.

Pasienter skal instrueres til å unngå grapefrukt eller grapefruktjus. Disse er kjent for å hemme CYP3A4-enzym og kan øke eksponeringen for ribosiklib.

Virkestoffer som kan gi redusert plasmakonsentrasjon av ribosiklib

Samtidig administrering av den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 14 dager) sammen med en enkeltdose ribosiklib på 600 mg reduserte ribosiklib AUC_{inf} og C_{max} med henholdsvis 89 % og 81 %, sammenlignet med en enkeltdose ribosiklib på 600 mg administrert alene til friske personer. LEQ803 C_{max} økte 1,7 ganger, og AUC_{inf} ble redusert med 27 %. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan derfor føre til redusert eksponering og følgelig en risiko for mangel på effekt. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer bør unngås, inkludert men ikke begrenset til fenytoin, rifampicin, karbamazepin og johannesurt (*Hypericum perforatum*). Et alternativt samtidig legemiddel, som ikke har potensial eller har minimalt potensial for å indusere CYP3A4, bør vurderes.

Effekten av en moderat CYP3A4-induktor på ribosiklib-eksponering har ikke blitt undersøkt. PBPK-simuleringer tyder på at en moderat CYP3A4-induktor (efavirenz) kan redusere C_{max} og AUC ved steady-state for ribosiklib med henholdsvis 55 % og 74 % for en ribosiklib-dose på 400 mg, og med henholdsvis 52 % og 71 % for en ribosiklib-dose på 600 mg. Samtidig bruk av moderate CYP3A4-induktorer kan derfor føre til redusert eksponering og følgelig en risiko for nedsatt effekt, spesielt hos pasienter behandlet med ribosiklib ved 400 mg eller 200 mg én gang daglig.

Stoffer som kan få endret plasmakonsentrasjon ved bruk av Kisqali

Ribosiklib er en moderat til sterk CYP3A4-hemmer og kan interagere med legemiddelsubstrater som metaboliseres via CYP3A4, som så kan føre til økte serumkonsentrasjoner av det samtidig administrerte legemidlet.

Samtidig administrering av midazolam (CYP3A4-substrat) med flere doser av Kisqali (400 mg) økte midazolam-eksponeringen med 280 % (3,80 ganger) hos friske personer, sammenlignet med administrering av midazolam alene. PBPK-simuleringer tyder på at Kisqali, administrert som 600 mg dose, forventes å øke midazolam AUC 5,2 ganger. Når ribosiklib administreres sammen med andre legemidler, skal derfor preparatomtalen til det andre legemidlet som hovedregel konsulteres for anbefalinger vedrørende samtidig administrering med CYP3A4-hemmere. Det anbefales å utvise forsiktighet ved samtidig bruk med sensitive CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (se pkt. 4.4). Dosene for sensitive CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu, inkludert men ikke begrenset til alfentanil, ciklosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus og takrolimus, kan måtte reduseres siden ribosiklib kan øke deres eksponering.

Samtidig administrering av ribosiklib sammen med følgende CYP3A4-substrater bør unngås: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimoqid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam.

Samtidig administrering av koffein (CYP1A2-substrat) med flere doser av Kisqali (400 mg) økte koffeineksponeeringen med 20 % (1,20 ganger) hos friske personer, sammenlignet med administrering av koffein alene. Ved klinisk relevant dose på 600 mg tydet simuleringer ved bruk av PBPK-modeller kun på en svak hemmende effekt av ribosiklib på CYP1A2-substrater (< 2 ganger økning i AUC).

Stoffer som er substrater av transportører

In vitro-undersøkelser indikerte at ribosiklib har potensial til å hemme aktiviteten til legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, MATE1 og BSEP. Forsiktighet og monitorering for toksisitet anbefales ved samtidig behandling med sensitive substrater av disse transportørene som kan ha et smalt terapeutisk vindu, inkludert men ikke begrenset til digoksin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin og metformin.

Interaksjoner med mat

Kisqali kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

Legemidler som øker gastrisk pH

Ribosiklib har høy løselighet ved pH 4,5 eller mindre, samt i biorelevante media (ved pH 5,0 og 6,5). Administrering av ribosiklib samtidig med legemidler som øker gastrisk pH ble ikke evaluert i en klinisk studie. Endret ribosiklib-absorpsjon ble imidlertid ikke observert i populasjonsfarmakokinetiske og ikke-kompartiment-farmakokinetiske analyser.

Legemiddelinteraksjoner mellom ribosiklib og letrozol

Data fra en klinisk studie hos pasienter med brystkreft og populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte ingen legemiddelinteraksjon mellom ribosiklib og letrozol etter samtidig administrering av disse legemidlene.

Legemiddelinteraksjoner mellom ribosiklib og anastrozol

Data fra en klinisk studie hos pasienter med brystkreft indikerer ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon mellom ribosiklib og anastrozol etter samtidig administrering av disse legemidlene.

Legemiddelinteraksjoner mellom ribosiklib og fulvestrant

Data fra en klinisk studie hos pasienter med brystkreft indikerer ingen klinisk relevant effekt av fulvestrant på eksponeringen for ribosiklib etter samtidig administrering av disse legemidlene.

Legemiddelinteraksjoner mellom ribosiklib og tamoksifen

Data fra en klinisk studie hos pasienter med brystkreft, indikerer en omtrentlig fordobling i eksponering for tamoksifen etter samtidig administrering av ribosiklib og tamoksifen.

Legemiddelinteraksjoner mellom ribosiklib og orale prevensjonsmidler

Ingen interaksjonsstudier mellom ribosiklib og orale prevensjonsmidler har blitt utført (se pkt. 4.6.)

Forventede interaksjoner

Antiarytmika og andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet

Samtidig administrering av Kisqali og legemidler med kjent potensial for å forlenge QT-intervallet, som f.eks. antiarytmika (inkludert, men ikke begrenset til, amiodaron, disopyramid, prokainamid, kinidin og sotalol) og andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (inkludert, men ikke begrenset til, klorokin, halofantrin, klaritromycin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromycin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimoqid og intravenøs ondansetron) bør unngås (se pkt. 4.4). Det anbefales heller ikke at Kisqali brukes i kombinasjon med tamoksifen (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Graviditetsstatus skal bekreftes før start av behandling med Kisqali.

Fertile kvinner som bruker Kisqali skal bruke sikker prevensjon (f.eks. dobbel barrieremetode) under og i minst 21 dager etter avsluttet behandling med Kisqali.

Graviditet

Det er ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier hos gravide kvinner. Basert på funn hos dyr kan ribosiklib forårsake fosterskader når det administreres til gravide kvinner (se pkt. 5.3). Kisqali er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om ribosiklib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ingen data foreligger på effekten av ribosiklib på spedbarn som ammes eller effekten av ribosiklib på melkeproduksjon. Ribosiklib og dets metabolitter blir raskt skilt ut i melk hos lakterende rotter. Pasienter som bruker Kisqali skal avstå fra amming i minst 21 dager etter den siste dosen.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på effekten av ribosiklib på fertilitet. Basert på dyrestudier kan ribosiklib gi nedsatt fertilitet hos fertile menn (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kisqali kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene skal rådes til å utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner i tilfelle de opplever fatigue, svimmelhet eller vertigo under behandling med Kisqali (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tidlig brystkreft

De vanligste bivirkningene (rapportert med hyppighet $\geq 20\%$) i datasettet, hvor bivirkningsfrekvensen ved bruk av Kisqali og aromatasehemmer var høyere enn frekvensen ved bruk av aromatasehemmer alene, var nøytropeni, infeksjoner, kvalme, hodepine, fatigue, leukopeni og unormale leverfunksjonstester.

De vanligste bivirkningene av grad 3/4 (rapportert med hyppighet $\geq 2\%$) i datasettet, hvor bivirkningsfrekvensen ved bruk av Kisqali og aromatasehemmer var høyere enn frekvensen ved bruk av aromatasehemmer alene, var nøytropeni, unormale leverfunksjonstester og leukopeni.

Dosereduksjon på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, forekom hos 22,8 % av pasientene som fikk Kisqali og aromatasehemmer i den kliniske fase III-studien. Permanent seponering ble rapportert hos 19,7 % av pasientene som fikk Kisqali og aromatasehemmer i den kliniske fase III-studien.

Avansert eller metastatisk brystkreft

De vanligste bivirkningene (rapportert med hyppighet $\geq 20\%$) i det samlede datasettet, hvor bivirkningsfrekvensen ved bruk av Kisqali med enhver kombinasjon var høyere enn frekvensen ved bruk av placebo med enhver kombinasjon, var nøytropeni, infeksjoner, kvalme, fatigue, diaré, leukopeni, oppkast, hodepine, forstoppelse, alopesi, hoste, utslett, ryggmerter, anemi og unormale leverfunksjonstester.

De vanligste bivirkningene av grad 3/4 (rapportert med hyppighet $\geq 2\%$) i det samlede datasettet, hvor bivirkningsfrekvensen ved bruk av Kisqali med enhver kombinasjon var høyere enn frekvensen ved bruk av placebo med enhver kombinasjon, var nøytropeni, leukopeni, unormale leverfunksjonstester, lymfopeni, infeksjoner, ryggmerter, anemi, fatigue, hypofosfatemi og oppkast.

Dosereduksjon på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, forekom hos 39,5 % av pasientene som fikk Kisqali i kliniske fase III-studier uavhengig av kombinasjon. Permanent seponering ble rapportert hos 8,7 % av pasientene som fikk Kisqali med enhver kombinasjon i kliniske fase III-studier.

Bivirkningstabell

Tidlig brystkreft

Den totale sikkerhetsevalueringen av Kisqali er basert på data fra 2 525 pasienter som fikk Kisqali i kombinasjon med aromatasehemmer. Disse ble inkludert i den åpne, randomiserte, kliniske fase III-studien NATALEE.

Median eksponeringstid for ribosiklib på tvers av studien var 33,0 måneder, med 69,4 % pasienter eksponert i > 24 måneder og 42,8 % pasienter fullførte det 36-måneders lange behandlingsregimet med ribosiklib.

Avansert eller metastatisk brystkreft

Den totale sikkerhetsevalueringen av Kisqali er basert på samlede data fra 1 065 pasienter som fikk Kisqali i kombinasjon med endokrin behandling (N = 582 i kombinasjon med en aromatasehemmer og N = 483 i kombinasjon med fulvestrant). Disse ble inkludert i de randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske fase III-studiene MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI- undergruppe og MONALEESA-3.

Median eksponeringstid for studiebehandling på tvers av det samlede datasettet i fase III-studiene var 19,2 måneder, med 61,7 % pasienter eksponert i ≥ 12 måneder.

Bivirkninger fra de kliniske fase III-studiene (tabell 7) hos pasienter med tidlig brystkreft og avansert eller metastatisk brystkreft er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkninger rangert etter frekvens, med de hyppigst forekommende reaksjonene først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Dessuten er den tilsvarende frekvenskategorien (CIOMS III) også oppgitt for hver bivirkning på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 7 Bivirkninger rapportert i kliniske fase III-studier og etter markedsføring

Frekvens	Pasienter med tidlig brystkreft med startdose på 400 mg ribosiklib	Pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft med startdose på 600 mg ribosiklib
Infeksiose og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Infeksjoner ¹	Infeksjoner ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Nøytropeni, leukopeni	Nøytropeni, leukopeni, anemi, lymfopeni
Vanlige	Anemi, trombocytopeni, lymfopeni	Trombocytopeni, febril nøytropeni
Mindre vanlige	Febril nøytropeni	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	-	Redusert matlyst
Vanlige	Hypokalsemi, hypokalemi, redusert matlyst	Hypokalsemi, hypokalemi, hypofosfatemi
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	Hodepine	Hodepine, svimmelhet
Vanlige	Svimmelhet	Vertigo
Øyesykdommer		
Vanlige	-	Økt lakrimasjon, tørre øyne
Hjertesykdommer		
Vanlige	-	Synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	Hoste	Dyspné, hoste
Vanlige	Dyspné, interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt	Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer ¹³		
Svært vanlige	Kvalme, diaré, forstoppelse, abdominale smerter ²	Kvalme, diaré, oppkast, forstoppelse, abdominale smerter ² , stomatitt, dyspepsi (fordøyelsesbesvær)
Vanlige	Oppkast, stomatitt ³	Dysgeusi (smaksforstyrrelser)
Sykdommer i lever og galleveier		
Vanlige	Hepatotoksitet ⁴	Hepatotoksitet ⁴
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Alopesi (hårtap)	Alopesi (hårtap), utslett ⁵ , pruritus
Vanlige	Utslett ⁵ , pruritus	Tørr hud, erytem, vitiligo
Sjeldne	-	Erythema multiforme
Ikke kjent	-	Toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	-	Ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Fatigue, asteni, pyreksi	Fatigue, perifert ødem, pyreksi, asteni
Vanlige	Perifert ødem, orofaryngeale smerter	Orofaryngeale smerter, tørr munn
Undersøkelser		
Svært vanlige	Unormale leverfunksjonstester ⁶	Unormale leverfunksjonstester ⁶
Vanlige	Økt kreatinin i blodet, forlenget QT på elektrokardiogram	Økt kreatinin i blodet, forlenget QT på elektrokardiogram

¹ Infeksjoner: urinveisinfeksjon, luftveisinfeksjon, gastroenteritt (kun hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft), sepsis (< 1 % hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft).

² Abdominale smerter: abdominale smerter, smerter i øvre del av magen.

³ Stomatitt ved tidlig brystkreft inkluderer: stomatitt, mukositt.

⁴ Hepatotoksitet: hepatisk cytolyse, hepatocellulær skade (kun hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft), legemiddelindusert leverskade (< 1 % hos pasienter med tidlig brystkreft og hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft), hepatotoksitet, leversvikt (kun hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft), autoimmun hepatitt (enkelstående tilfelle hos pasienter med tidlig brystkreft og enkelstående tilfelle hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft).

⁵ Utslett: utslett, makulapapulært utslett, kløende utslett.

⁶ Unormale leverfunksjonstester: økt ALAT, økt ASAT, økning av bilirubin.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

I fase III-studien hos pasienter med tidlig brystkreft var nøytropeni den vanligst rapporterte bivirkningen (62,5 %), og det ble rapportert om reduksjon av nøytrofiltall av grad 3 eller 4 (basert på laboratoriefunn) hos 45,1 % av pasienter som fikk Kisqali og aromatasehemmer.

Blant pasientene med tidlig brystkreft som hadde nøytropeni av grad 2, 3 eller 4 var median tid til debut 0,6 måneder for de pasientene som hadde en hendelse. Median tid til bedring av grad ≥ 3 (til normalisering eller grad < 3) var 0,3 måneder i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer etter behandlingsavbrudd og/eller reduksjon og/eller seponering. Det ble rapportert om febril nøytropeni hos 0,3 % av pasienter som ble eksponert for Kisqali og aromatasehemmer. Graden av behandlingsavbrudd på grunn av nøytropeni var lav (1,1 %) hos pasienter som fikk Kisqali og aromatasehemmer (se pkt. 4.2 og 4.4).

I fase III-studiene hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft var nøytropeni den vanligst rapporterte bivirkningen (75,4 %), og det ble rapportert om reduksjon av nøytrofiltall av grad 3 eller 4 (basert på laboratoriefunn) hos 62,0 % av pasienter som fikk Kisqali med enhver kombinasjon.

Blant pasientene med avansert eller metastatisk brystkreft som hadde nøytropeni av grad 2, 3 eller 4 var median tid til debut 17 dager for de pasientene som hadde en hendelse. Median tid til bedring av grad ≥ 3 (til normalisering eller grad < 3) var 12 dager i gruppene som fikk Kisqali med enhver kombinasjon etter behandlingsavbrudd og/eller reduksjon og/eller seponering. Det ble rapportert om febril nøytropeni hos omtrent 1,7 % av pasienter som ble eksponert for Kisqali i fase III-studiene. Graden av behandlingsavbrudd på grunn av nøytropeni var lav (0,8 %) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Alle pasienter skal instrueres om å rapportere feber umiddelbart.

Hepatobiliær toksisitet

I de kliniske fase III-studiene hos pasienter med tidlig brystkreft og avansert eller metastatisk brystkreft, ble det observert en økning i transaminasenivået.

I den kliniske fase III-studien hos pasienter med tidlig brystkreft forekom hepatobiliær toksisitet hos en større andel av pasientene i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer versus gruppen med aromatasehemmer alene (henholdsvis 26,4 % vs. 11,2 %), og flere bivirkninger av grad 3/4 ble rapportert hos pasienter behandlet med Kisqali og aromatasehemmer (henholdsvis 8,6 % vs. 1,7 %). Samtidig økning i ALAT eller ASAT, som var større enn tre ganger den øvre normalgrensen, og totalbilirubin, som var større enn to ganger den øvre normalgrensen, sammen med normal alkalisk fosfatase forekom hos 8 pasienter behandlet med Kisqali og aromatasehemmer (hos 6 pasienter var ALAT- og ASAT-nivåer normale innen 65 til 303 dager etter seponering av Kisqali).

Doseavbrudd på grunn av hepatobiliær toksisitet ble rapportert hos 12,4 % av pasienter med tidlig brystkreft som fikk Kisqali og aromatasehemmer, primært på grunn av økt ALAT (10,1 %) og/eller økt ASAT (6,8 %). Dosejustering som følge av hepatobiliær toksisitet ble rapportert hos 2,6 % av pasienter som fikk Kisqali og aromatasehemmer, primært på grunn av økt ALAT (1,9 %) og/eller

økt ASAT (0,6 %). Behandlingsavbrudd av Kisqali på grunn av unormale leverfunksjonstester eller hepatotoksisitet forekom hos henholdsvis 8,9 % og 0,1 % av pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den kliniske fase III-studien hos pasienter med tidlig brystkreft forekom 80,9 % (165/204) av tilfeller av økt ALAT eller ASAT av grad 3 eller 4 innen de første 6 behandlingsmånedene. Blant pasientene som hadde økt ALAT/ASAT av grad 3 eller 4 var median tid til debut 2,8 måneder for gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer. Median tid til bedring (til normalisering eller grad ≤ 2) var 0,7 måneder i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer.

I de kliniske fase III-studiene hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft forekom hepatobiliær toksisitet hos en større andel av pasientene i gruppene som fikk Kisqali med enhver kombinasjon sammenlignet med dem som fikk placebo med enhver kombinasjon (henholdsvis 27,3 % vs. 19,6 %), og flere bivirkninger av grad 3/4 ble rapportert hos pasienter behandlet med Kisqali med enhver kombinasjon (henholdsvis 13,2 % vs. 6,1 %). Det ble rapportert om økt ALAT av grad 3 eller 4 (11,2 % vs. 1,7 %) og økt ASAT (7,8 % vs. 2,1 %) i henholdsvis Kisqali- og placebo-gruppene. Samtidig økning i ALAT eller ASAT, som var større enn tre ganger den øvre normalgrensen, og totalbilirubin, som var større enn to ganger den øvre normalgrensen, sammen med normal alkalisk fosfatase og i fravær av kolestase forekom hos 6 pasienter (4 pasienter i studie A2301 [MONALEESA-2], hvis nivåer var normale innen 154 dager og 2 pasienter i studie F2301 [MONALEESA-3], hvis nivåer var normale etter 121 og 532 dager etter seponering av Kisqali). Ingen slike tilfeller ble rapportert i studie E2301 [MONALEESA-7].

Doseavbrudd og/eller -justeringer på grunn av hepatobiliær toksisitet ble rapportert hos 12,3 % av pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft som fikk Kisqali med enhver kombinasjon, primært på grunn av økt ALAT (7,9 %) og/eller økt ASAT (7,3 %). Behandlingsavbrudd av Kisqali med enhver kombinasjon på grunn av unormale leverfunksjonstester eller hepatotoksisitet forekom hos henholdsvis 2,4 % og 0,3 % av pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

I de kliniske fase III-studiene hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft forekom 70,9 % (90/127) av tilfeller av økt ALAT eller ASAT av grad 3 eller 4 innen de første 6 behandlingsmånedene. Blant pasientene som hadde økt ALAT/ASAT av grad 3 eller 4 var median tid til debut 92 dager for gruppene som fikk Kisqali med enhver kombinasjon. Median tid til bedring (til normalisering eller grad ≤ 2) var 21 dager i gruppene som fikk Kisqali med enhver kombinasjon.

QT-forlengelse

I den kliniske fase III-studien hos pasienter med tidlig brystkreft ble tilfeller av forlenget QT-intervall rapportert hos 5,3 % av pasienter i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer og hos 1,4 % av pasienter i gruppen som fikk aromatasehemmer alene. I gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer ble tilfeller av forlenget QT-intervall hovedsakelig observert som QT-forlengelse på EKG (4,3 %), hvilket var den eneste bekreftede bivirkningen av Kisqali. Doseavbrudd som følge av QT-forlengelse på EKG og synkope ble rapportert hos 1,1 % av pasienter som fikk Kisqali. Dosejusteringer som følge av QT-forlengelse på EKG ble rapportert hos 0,1 % av pasienter som fikk Kisqali.

En sentral analyse av EKG-data viste at 10 pasienter (0,4 %) i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer, og 4 pasienter (0,2 %) i gruppen som fikk aromatasehemmer alene, hadde minst én QTcF-intervall > 480 msek post-baseline. Blant pasientene som hadde QTcF-forlengelse på > 480 msek i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer, var median tid til debut 15 dager. Disse endringene var reversible med doseavbrudd og/eller dosejustering. Endring i QTcF-intervall på > 60 msek fra baseline ble observert hos 19 pasienter (0,8 %) i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer, og QTcF-intervall > 500 msek post-baseline ble observert hos 3 pasienter (0,1 %) i gruppen som fikk Kisqali og aromatasehemmer.

I studien E2301 (MONALEESA-7) hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft var den observerte gjennomsnittlige QTcF-økningen fra baseline ca. 10 msek høyere i undergruppen som fikk tamoksifen og placebo, sammenlignet med undergruppen som fikk ikke-steroid aromatasehemmer og placebo. Dette tyder på at tamoksifen alene har en forlengende effekt på QTcF som kan bidra til QTcF-verdiene observert i gruppen som fikk Kisqali og tamoksifen. I placebo-gruppen forekom en QTcF-intervalløkning på > 60 msek fra baseline hos 6/90 (6,7 %) pasienter som fikk tamoksifen, og hos ingen pasienter som fikk ikke-steroid aromatasehemmer (se pkt. 5.2). En QTcF-intervalløkning på > 60 msek fra baseline ble observert hos 14/87 (16,1 %) pasienter som fikk Kisqali og tamoksifen, og hos 18/245 (7,3 %) pasienter som fikk Kisqali og ikke-steroid aromatasehemmer. Det anbefales ikke at Kisqali brukes i kombinasjon med tamoksifen (se pkt. 5.1).

I de kliniske fase III-studiene hadde 9,3 % av pasientene med avansert eller metastatisk brystkreft i gruppene som fikk Kisqali og aromatasehemmer eller fulvestrant, og 3,5 % av dem som fikk placebo og aromatasehemmer eller fulvestrant, minst én hendelse med forlenget QT-intervall (inkludert QT-forlengelse på EKG og synkope). En gjennomgang av EKG-data viste at 15 pasienter (1,4 %) hadde QTcF-verdi > 500 msek post-baseline, og 61 pasienter (5,8 %) opplevde en > 60 msek økning fra baseline i QTcF-intervaller. Det ble ikke rapportert om tilfeller av torsade de pointes. Det ble rapportert om doseavbrudd/-justeringer hos 2,9 % av pasientene behandlet med Kisqali og aromatasehemmer eller fulvestrant på grunn av forlenget QT på elektrokardiogram og synkope.

Analysen av EKG-data viste at 55 pasienter (5,2 %) i gruppene som fikk Kisqali og aromatasehemmer eller fulvestrant, og 12 pasienter (1,5 %) i gruppene som fikk placebo og aromatasehemmer eller fulvestrant, hadde minst én QTcF > 480 msek post-baseline. Blant pasientene som hadde QTcF-forlengelse på > 480 msek var median tid til debut 15 dager uavhengig av kombinasjon, og disse endringene var reversible med doseavbrudd og/eller dosereduksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I den kliniske fase III-studien hos pasienter med tidlig brystkreft, ble 983 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og 71 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med ribosiklib. Ingen pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble inkludert (se pkt. 5.1).

I tre pivotale studier hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft ble 341 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og 97 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med ribosiklib. Ingen pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble inkludert (se pkt. 5.1). En

sammenheng mellom graden av nedsatt nyrefunksjon ved baseline og kreatininverdier i blod under behandlingen ble sett. Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, ble det observert en svak økning i tilfeller av QT-forlengelse og trombocytopeni. For anbefalinger vedrørende monitorering og dosejustering ved disse toksisitetene, se pkt. 4.2 og 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er kun begrenset erfaring med rapporterte tilfeller av overdosering med Kisqali. Ved overdose kan symptomer som kvalme og oppkast forekomme. I tillegg kan hematologisk toksisitet (f.eks. nøytropeni, trombocytopeni) og mulig QTc-forlengelse forekomme. Generell støttebehandling skal initieres i alle tilfeller av overdosering ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EF02

Virkningsmekanisme

Ribosiklib er en selektiv hemmer av syklin-avhengig kinase (CDK) 4 og 6, som gir 50 % hemmingsverdier (IC_{50}) på henholdsvis 0,01 (4,3 ng/ml) og 0,039 mikromol (16,9 ng/ml) i biokjemiske analyser. Disse kinasene aktiveres ved binding til D-sykliner og spiller en viktig rolle med tanke på signaleringsveier som fører til cellyklusprogresjon og celleproliferasjon. Syklin D-CDK4/6-komplekset regulerer cellyklusprogresjon gjennom fosforylering av retinoblastomproteinet (pRb).

In vitro reduserte ribosiklib pRb-fosforylering, som resulterer i stans i cellyklusens G1-fase, redusert proliferasjon og en senescent fenotype i brystkreftderiverte modeller. *In vivo*-behandling med ribosiklib alene førte til tumorregresjon som korrelerte med hemming av pRb-fosforylering.

In vivo-studier med pasientderivert, østrogenreseptorpositiv brystkreft i xenograft-modell-kombinasjoner av ribosiklib og antiøstrogen (dvs. letrozol) førte til større tumorveksthemming med vedvarende tumorregresjon og forsinket ny tumorvekst etter doseavbrudd, sammenlignet med hver av virkestoffene alene. Når ribosiklib gis til pasienter kan det også virke immunmodulerende, redusere regulatoriske T-celler og relative nivåer av CD3+ T-celler. I tillegg ble *in vivo*-antitumoraktivitet av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant undersøkt hos immunsvake mus med ZR751 ER+ humant brystkreft xenograft, og kombinasjonen med fulvestrant resulterte i en fullstendig inhibering av tumorvekst.

Ved testing av ribosiklib på et panel med brystkreftcellerlinjer med kjent østrogenreseptorstatus (ER-status), viste ribosiklib seg å være mer effektivt ved ER+ brystkreftcellerlinjer enn ved ER-. I de prekliniske modellene undersøkt så langt, har intakt pRb vært nødvendig for ribosiklibaktivitet.

Hjertets elektrofysiologi

Det ble samlet inn triplikate EKG i serie etter en enkeltdose og ved steady-state for å evaluere effekten av ribosiklib på QTc-intervallet hos pasienter med fremskreden kreft. En farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse omfattet totalt 997 pasienter behandlet med ribosiklib med doser fra 50 til 1 200 mg. Analysen tydet på at ribosiklib forårsaker konsentrasjonsavhengige økninger i QTc-intervall.

Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft var estimert gjennomsnittlig QTcF-endering fra baseline for 600 mg Kisqali i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer eller fulvestrant på henholdsvis 22,0 msek (90 % KI: 20,56, 23,44) og 23,7 msek (90 % KI: 22,31, 25,08) ved geometrisk gjennomsnittlig $C_{\max}$ ved steady-state, sammenlignet med 34,7 msek (90 % KI: 31,64, 37,78) i kombinasjon med tamoksifen (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med tidlig brystkreft finnes en liknende konsentrasjonsavhengig økning i QTc-intervallet. Den estimerte gjennomsnittlige QTcF-enderingen fra baseline er estimert til å være lavere hos pasienter med tidlig brystkreft behandlet med 400 mg Kisqali sammenlignet med pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft behandlet med 600 mg Kisqali.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tidlig brystkreft

Studie CLEE011012301C (NATALEE)

Kisqali ble evaluert i en randomisert, åpen, klinisk fase III-multisenterstudie ved behandling av pre-/postmenopausale kvinner og menn med HR-positiv, HER2-negativ tidlig brystkreft, med anatomisk stadium II eller III uavhengig av lymfeknutestatus, med høy risiko for tilbakefall i kombinasjon med en aromatasehemmer (aromatasehemmer, letrozol eller anastrozol) versus aromatasehemmer alene, som var:

- Anatomisk stadium IIB-III, eller
- Anatomisk stadium IIA som enten er:
 - Lymfeknutepositiv eller
 - Lymfeknutenegativ, med:
 - Histologisk grad 3, eller
 - Histologisk grad 2, med enhver av følgende kriterier:
 - Ki67 $\geq$ 20 %
 - Høyrisiko ved testing av gensignatur

Premenopausale kvinner, og menn, fikk også goserelin. Ved bruk av TNM-kriterier inkluderte NATALEE pasienter med enhver lymfeknuteinvolvering, eller hvis ingen lymfeknuteinvolvering,

enten tumorstørrelse > 5 cm eller tumorstørrelse 2-5 cm med enten grad 2 (og høy genomisk risiko eller Ki67 $\geq$ 20 %) eller grad 3.

Totalt 5 101 pasienter, inkludert 20 mannlige pasienter, ble randomisert i et forhold på 1:1 til å få enten Kisqali 400 mg og aromatasehemmer (n = 2 549) eller aromatasehemmer alene (n = 2 552). Randomiseringen til behandling ble stratifisert etter anatomisk stadium (gruppe II [n = 2 154 (42,2 %)] versus gruppe III [n = 2 947 (57,8 %)]), tidligere behandling (neoadjuvant/adjuvant kjemoterapi Ja [n = 4 432 (86,9 %)] vs. Nei [n = 669 (13,1 %)]), menopausal status (premenopausale kvinner og menn [n = 2 253 (44,2 %)] vs. postmenopausale kvinner [n = 2 848 (55,8 %)] og region (Nord-Amerika/Vest-Europa/Oseania [n = 3 128 (61,3 %)] vs. resten av verden [n = 1 973 (38,7 %)]). Kisqali ble administrert peroralt med en dose på 400 mg daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling i kombinasjon med letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg oralt én gang daglig i 28 dager. Goserelin ble administrert som et injiserbart subkutant implantat med en dose på 3,6 mg på dag 1 av hver 28-dagers syklus. Fra randomiseringsdatoen fortsatte behandlingen med Kisqali inntil 3-års behandling ble fullført (omtrent 39 sykluser).

Pasientene i denne studien hadde en median alder på 52 år (område 24 til 90). 15,2 % av pasientene var 65 år og eldre, inkludert 123 pasienter (2,4 %) 75 år og eldre. Pasientene i studien var kaukasiske (73,4 %), asiatiske (13,2 %) og mørkhudete av afrikansk opprinnelse (1,7 %). Alle pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Totalt 88,2 % av pasientene hadde fått kjemoterapi som neoadjuvant eller adjuvant behandling, og 71,6 % hadde fått endokrin behandling som neoadjuvant eller adjuvant behandling innen 12 måneder før de ble med i studien.

Primært endepunkt for studien var invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS) som ble definert som tiden fra randomisering til første tilfelle av: lokalt invasivt tilbakefall i brystet, regionalt invasivt tilbakefall, fjernspredning, død (enhver årsak), kontralateral invasiv brystkreft, eller en annen primær invasiv krefttype utenfor brystet (unntatt basalcelle- og plateepitelkarsinom i huden).

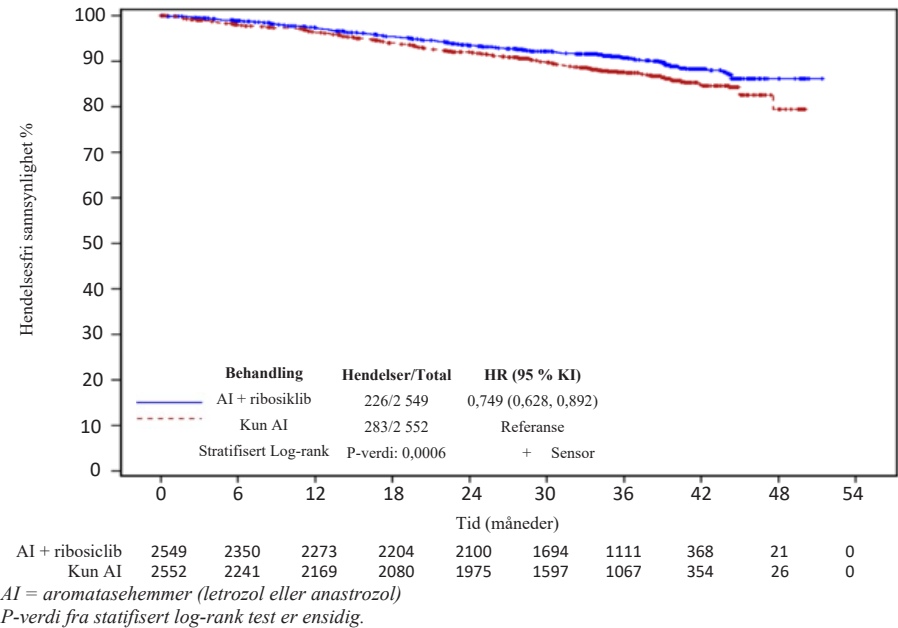
Primært endepunkt for studien ble oppnådd ved primæranalysen (11. januar 2023 cut-off). Det ble demonstrert en statistisk signifikant forbedring i iDFS (HR: 0,748, 95 % KI: 0,618, 0,906; ensidig stratifisert log-rank test p-verdi 0,0014) hos pasienter som fikk Kisqali og aromatasehemmer sammenlignet med aromatasehemmer alene. Konsekvente resultater ble observert på tvers av undergrupper av anatomisk stadium, menopausal status, region, lymfeknutestatus, alder, etnisitet og tidligere adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi eller hormonbehandlinger.

Data fra en ytterligere analyse (21. juli 2023 cut-off) er oppsummert i tabell 8. Kaplan-Meier-kurven for iDFS finnes i figur 1. Median behandlingsvarighet ved tidspunkt for endelig iDFS-analyse var omtrent 30 måneder, og median oppfølgingstid for iDFS var 33,3 måneder på tvers av de to studiegruppene. Totaloverlevelse (OS) forblir umoden. Totalt 172 pasienter (3,5 %) døde (83/2 525 i gruppen med ribosiklib vs. 89/2 442 i gruppen med aromatasehemmer alene, HR 0,892, 95 % KI: 0,661, 1,203).

Tabell 8 NATALEE - Effektresultater (iDFS) basert på utprøvers evaluering (FAS) (21. juli 2023 cut-off)

	Kisqali og aromatasehemmer* N = 2 549	Aromatasehemmer N = 2 552
Invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS^a)		
Antall pasienter med en hendelse (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Hasard ratio (95 % KI)	0,749 (0,628, 0,892)	
p-verdi ^b	0,0006	
iDFS ved 36 måneder (%; 95 % KI)	90,7 (89,3, 91,8)	87,6 (86,1, 88,9)
KI = konfidensintervall; N = antall pasienter.		
^a iDFS er definert som tiden fra randomisering til første tilfelle av: lokalt invasivt tilbakefall i brystet, regionalt invasivt tilbakefall, fjernspredning, død (enhver årsak), kontralateral invasiv brystkreft, eller en annen primær invasiv krefttype utenfor brystet (unntatt basalcelle- og plateepitelkarsinom i huden).		
^b nominell p-verdi oppnås fra ensidig, stratifisert log-rank test.		
* Letrozol eller anastrozol		

Figur 1 NATALEE - Kaplan-Meier-plott av iDFS basert på utprøvers evaluering (21. juli 2023 cut-off)



204 (8,0 %) tilfeller av avmålt sykdomsfri overlevelse (DDFS) ble observert i gruppen med Kisqali og aromatasehemmer sammenlignet med 256 (10 %) tilfeller i gruppen med aromatasehemmer alene (HR: 0,749, 95 % KI: 0,623, 0,900).

Avansert brystkreft

Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk fase III- multisenterstudie ved behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ, fremskreden brystkreft, som ikke hadde fått tidligere behandling for fremskreden sykdom, i kombinasjon med letrozol sammenlignet med letrozol alene.

Totalt 668 pasienter ble randomisert i et forhold på 1:1 til å få enten Kisqali 600 mg og letrozol (n = 334) eller placebo og letrozol (n = 334), stratifisert i henhold til tilstedeværelsen av lever- og/eller lungemetastaser (Ja [n = 292 (44 %)] vs. Nei [n = 376 (56 %)]). Demografiske parametre og sykdomskarakteristikk ved baseline var balanserte og sammenlignbare mellom studiegruppene. Kisqali ble administrert peroralt med en dose på 600 mg daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling i kombinasjon med letrozol 2,5 mg én gang daglig i 28 dager. Pasientene fikk ikke bytte fra placebo til Kisqali i løpet av studien eller etter sykdomsprogresjon.

Pasientene i denne studien hadde en median alder på 62 år (område 23 til 91). 44,2 % av pasientene var 65 år og eldre, inkludert 69 pasienter over 75 år. Pasientene i studien var kaukasiske (82,2 %), asiatiske (7,6 %) og mørkhudete av afrikansk opprinnelse (2,5 %). Alle pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. I Kisqali-gruppen hadde 46,6 % av pasientene fått kjemoterapi som neoadjuvant eller adjuvant behandling, og 51,3 % hadde fått antihormonbehandling som neoadjuvant eller adjuvant behandling før de ble med i studien. 34,1 % av pasientene var de novo. 22,0 % av pasientene hadde sykdom begrenset til skjelettet, og 58,8 % av pasientene hadde visceral sykdom. Pasienter med tidligere (neo)adjuvant behandling med anastrozol eller letrozol må ha fullført denne behandlingen minst 12 måneder før randomisering til studien.

Primæranalyse

Primært endepunkt for studien ble oppnådd ved den planlagte interimanalysen utført etter observasjon av 80 % av målrettede progresjonsfrie overlevelshendelser (PFS) ved bruk av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1), basert på utprøvers evaluering av den totale populasjonen (alle randomiserte pasienter), og bekreftet av en blindet, uavhengig, sentral radiologisk undersøkelse.

Effekteresultatene viste en statistisk signifikant forbedring i PFS hos pasienter som fikk Kisqali pluss letrozol sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss letrozol i fullstendig analysesett (hasard ratio på 0,556, 95 % KI: 0,429, 0,720, ensidig, stratifisert log-rank test p-verdi 0,00000329) med klinisk signifikant behandlingseffekt.

Data om global helsestatus og livskvalitet (QoL) viste ingen relevant forskjell mellom gruppen som fikk Kisqali pluss letrozol og gruppen som fikk placebo pluss letrozol.

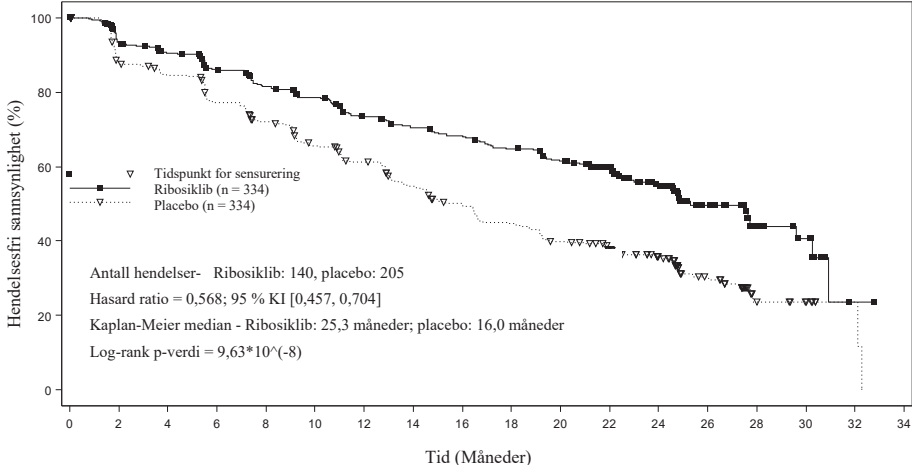
Mer oppdaterte effektdata (2. januar 2017 cut-off) finnes i tabell 9 og 10.

Median PFS var 25,3 måneder (95 % KI: 23,0, 30,3) for pasienter som fikk ribosiklib pluss letrozol og 16,0 måneder (95 % KI: 13,4, 18,2) for pasienter som fikk placebo pluss letrozol. 54,7 % av pasientene som fikk ribosiklib pluss letrozol ble vurdert å være progresjonsfrie ved 24 måneder sammenlignet med 35,9 % i gruppen som fikk placebo pluss letrozol.

Tabell 9 MONALEESA-2 – Effekresultater (PFS) basert på radiologisk undersøkelse fra utprøver (2. januar 2017 cut-off)

	Oppdatert analyse	
	Kisqali og letrozol N = 334	Placebo og letrozol N = 334
Progresjonsfri overlevelse		
Median PFS [måneder] (95 % KI)	25,3 (23,0, 30,3)	16,0 (13,4, 18,2)
Hasard ratio (95 % KI)	0,568 (0,457, 0,704)	
p-verdi ^a	$9,63 \times 10^{-8}$	
KI = konfidensintervall; N = antall pasienter;		
^a p-verdi oppnås fra ensidig, stratifisert log-rank test.		

Figur 2 MONALEESA-2 – Kaplan-Meier-plott over PFS basert på utprøvers evaluering (2. januar 2017 cut-off)



Antall pasienter fortsatt i risiko																		
Tid	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribosiklib	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

En serie forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser av PFS ble utført basert på prognostiske faktorer og baseline karakteristikk for å undersøke intern konsekvens av behandlingseffekt. Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i favør av Kisqali i kombinasjon med letrozol i alle individuelle pasientundergrupper av alder, etnisitet, tidligere adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi eller hormonbehandlinger, lever- og/eller lungeinvolvering samt metastatisk sykdom begrenset til skjelett. Dette viste seg tydelig hos pasienter med lever- og/eller lungemetastaser (HR på 0,561 [95 %

KI: 0,424, 0,743], median progresjonsfri overlevelse [mPFS] 24,8 måneder for Kisqali pluss letrozol vs. 13,4 måneder for letrozol alene) eller uten lever- og/eller lungemetastaser (HR på 0,597 [95 % KI: 0,426, 0,837], mPFS 27,6 måneder for ribosiklib vs. 18,2 måneder for placebo).

Oppdaterte resultater for total responsrate (ORR) og klinisk nytterate (CBR) er vist i tabell 10.

Tabell 10 MONALEESA-2 – Effekresultater (ORR, CBR) basert på utprøvers evaluering (2. januar 2017 cut-off)

Analyse	Kisqali og letrozol (%, 95 % KI)	Placebo og letrozol (%, 95 % KI)	p-verdi ^c
Full analyse	N = 334	N = 334	
Total responsrate^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Klinisk nytterate^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Pasienter med målbar sykdom	n = 257	n = 245	
Total responsrate^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Klinisk nytterate^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR: Total responsrate = andelen pasienter med komplett respons + partiell respons			
^b CBR: Klinisk nytterate = andelen pasienter med komplett respons + partiell respons (+ stabil sykdom eller ikke-komplett respons / ikke-progressiv sykdom ≥ 24 uker)			
^c p-verdier oppnås fra ensidig Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test			

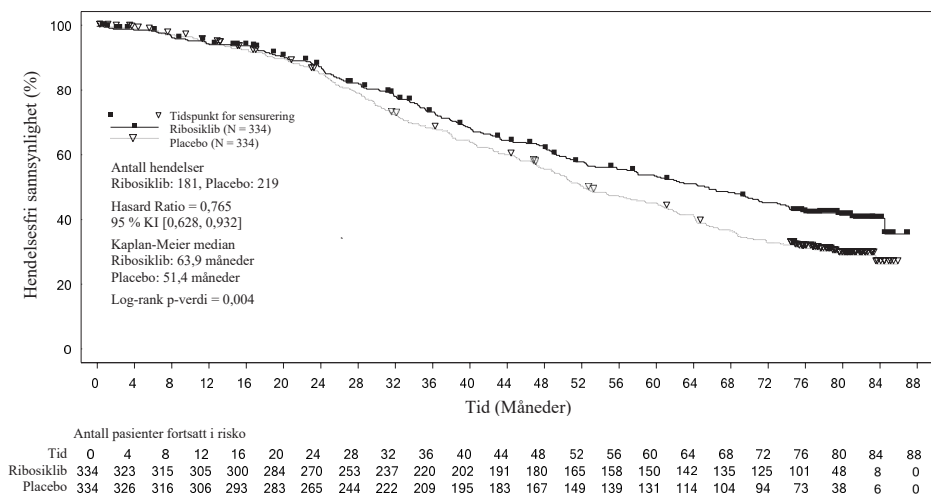
Endelig OS-analyse

Resultatene fra den endelige OS-analysen av den totale studiepopulasjonen er angitt i tabell 11 og figur 3.

Tabell 11 MONALEESA-2 – Effekresultater (OS) (10. juni 2021 cut-off)

Total overlevelse, total studiepopulasjon	Kisqali og letrozole N = 334	Placebo og letrozole N = 334
Antall hendelser – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
Median OS [måneder] (95 % KI)	63,9 (52,4, 71,0)	51,4 (47,2, 59,7)
Hasard ratio ^a (95 % KI)	0,765 (0,628, 0,932)	
p-verdi ^b	0,004	
OS hendelsesfri rate, (%) (95 % KI)		
24 måneder	86,6 (82,3, 89,9)	85,0 (80,5, 88,4)
60 måneder	52,3 (46,5, 57,7)	43,9 (38,3, 49,4)
72 måneder	44,2 (38,5, 49,8)	32,0 (26,8, 37,3)
KI = konfidensintervall		
^a Hasard ratio oppnås fra stratifisert Cox PH-modell		
^b p-verdi oppnås fra ensidig log-rank test (p < 0,0219 for å hevde overlegen effekt). Stratifisert etter lunge- og/eller levermetastaser per IRT		

Figur 3 MONALEESA-2 Kaplan-Meier-plott av OS i den totale populasjonen (10. juni 2021 cut-off)



Log-rank test og Cox PH-modell er stratifisert etter lever- og/eller lungemetastaser per IRT. P-verdi oppnås fra ensidig, stratifisert log-rank test.

Studie CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert klinisk fase III-studie ved behandling av pre- og perimenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ avansert brystkreft. Kisqali ble undersøkt i kombinasjon med en ikke-steroid aromatasehemmer eller tamoksifen og goserelin vs. placebo i kombinasjon med en ikke-steroid aromatasehemmer eller tamoksifen og goserelin. Pasienter i MONALEESA-7 hadde ikke fått tidligere endokrin behandling i avansert brystkreftsetting.

Totalt 672 pasienter ble randomisert i et én-til-én-forhold til å motta enten Kisqali 600 mg og ikke-steroid aromatasehemmer/tamoksifen og goserelin (n = 335), eller placebo og ikke-steroid aromatasehemmer/tamoksifen og goserelin (n = 337). Pasientene ble stratifisert i forhold til: forekomst av lever- og/eller lungemetastaser (Ja [n = 344 (51,2 %)] vs. Nei [n = 328 (48,8 %)]), tidligere kjemoterapi mot avansert sykdom (Ja [n = 120 (17,9 %)] vs. Nei [n = 552 (82,1 %)]), og endokrin kombinasjonspartner (ikke-steroid aromatasehemmer og goserelin [n = 493 (73,4 %)] vs. tamoksifen og goserelin [n = 179 (26,6 %)]). Demografiske og baseline sykdoms karakteristika var

balanserte og sammenlignbare mellom studiegrupper. Kisqali ble gitt oralt med en dose på 600 mg daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7 dager uten behandling. Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppsto, ble Kisqali gitt i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer (letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg) eller tamoksifen (20 mg) oralt én gang daglig i 28 dager, og goserelin (3,6 mg) subkutan hver 28. dag. Pasienter var ikke tillatt å bytte fra placebo til Kisqali under studien eller etter sykdomsprogresjon. Det var heller ikke tillatt å bytte endokrine kombinasjonspartnere.

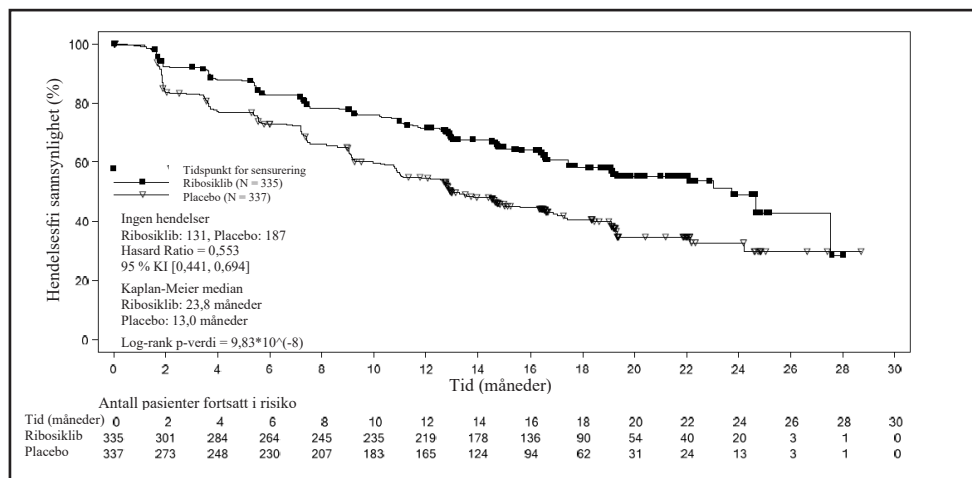
I denne studien hadde inkluderte pasienter en median alder på 44 år (fra 25 til 58), og 27,7 % av pasientene var yngre enn 40 år. Av de inkluderte pasientene var de fleste kaukasier (57,7 %), asiater (29,5 %) eller mørkhudete av afrikansk opprinnelse (2,8 %), og nesten alle pasientene (99,0 %) hadde en baseline ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Før studieinkludering hadde 14 % de 672 pasientene fått tidligere kjemoterapi mot metastatisk sykdom, 32,6 % pasienter hadde fått kjemoterapi i adjuvant setting og 18 % i neoadjuvant setting; 39,6 % hadde fått endokrin behandling i adjuvant setting og 0,7 % i neoadjuvant setting. I studie E2301 hadde 40,2 % pasienter *de novo*-metastatisk sykdom, 23,7 % hadde sykdom begrenset til skjelettet og 56,7 % hadde visceral sykdom.

Studien nådde det primære endepunktet ved primæranalysen som ble gjennomført etter 318 progresjonsfri overlevelse (PFS)-hendelser, som var basert på utprøvers evaluering ved bruk av RECIST v1.1-kriterier i det fulle analysesettet (alle randomiserte pasienter). De primære effektresultatene var understøttet av PFS-resultater, som var basert på blindet, uavhengig sentral radiologisk undersøkelse. Median oppfølgingsstid ved tidspunktet for primær PFS-analyse var 19,2 måneder.

I den totale studiepopulasjonen viste effektresultatene en statistisk signifikant forbedring i PFS hos pasienter som fikk Kisqali og ikke-steroid aromatasehemmer/tamoksifen og goserelin, sammenlignet med pasienter som fikk placebo og ikke-steroid aromatasehemmer/tamoksifen og goserelin (HR på 0,553, 95 % KI: 0,441, 0,694, ensidig stratifisert log-rank test p-verdi $9,83 \times 10^{-8}$), med en klinisk relevant behandlingseffekt. Median PFS var 23,8 måneder (95 % KI: 19,2, NE) hos pasienter behandlet med Kisqali og ikke-steroid aromatasehemmer/tamoksifen og goserelin, og 13,0 måneder (95 % KI: 11,0, 16,4) hos pasienter som fikk placebo og ikke-steroid aromatasehemmer/tamoksifen og goserelin.

Fordelingen av PFS er oppsummert i Kaplan-Meier-kurven for PFS i figur 4.

Figur 4 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plott for PFS i den totale populasjonen basert på utprøvers evaluering



Resultatene av PFS, som var basert på en blindet, uavhengig, sentral radiologisk undersøkelse av en tilfeldig utvalgt undergruppe på ca. 40 % randomiserte pasienter, understøtter de primære effektresultatene basert på utprøvers evaluering (HR på 0,427; 95 % KI: 0,288, 0,633).

Ved tidspunktet for den primære PFS-analysen var totale overlevelsesdata ikke modne med 89 (13 %) dødsfall (HR 0,916 [95 % KI: 0,601, 1,396]).

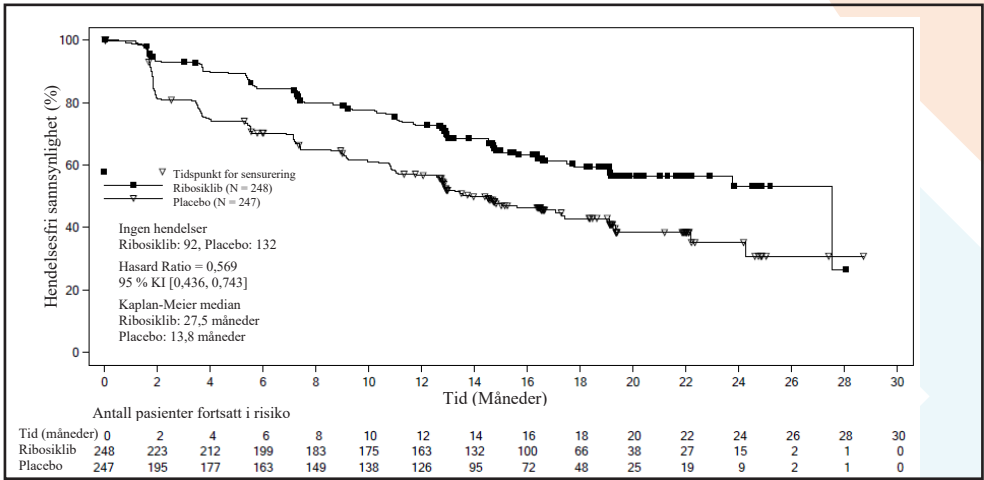
Total responsrate (ORR) per utprøver evaluering, basert på RECIST v1.1, var høyere i Kisqali-gruppen (40,9 %; 95 % KI: 35,6, 46,2) sammenlignet med placebo-gruppen (29,7 %; 95 % KI: 24,8, 34,6, $p = 0,00098$). Den observerte kliniske nytteraten (CBR) var høyere i Kisqali-gruppen (79,1 %; 95 % KI: 74,8, 83,5), sammenlignet med placebo-gruppen (69,7 %; 95 % KI: 64,8, 74,6, $p = 0,002$).

I den forhåndsdefinerte undergruppeanalysen av 495 pasienter som hadde fått Kisqali eller placebo i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer og goserelin, var median PFS 27,5 måneder (95 % KI: 19,1, NE) i undergruppen som fikk Kisqali og ikke-steroid aromatasehemmer og 13,8 måneder (95 % KI: 12,6, 17,4) i undergruppen som fikk placebo og ikke-steroid aromatasehemmer [HR: 0,569; 95 % KI: 0,436, 0,743]. Effektresultater er oppsummert i tabell 12 og Kaplan-Meier-kurver for PFS finnes i figur 5.

Tabell 12 MONALEESA-7 – Effektresultater (PFS) hos pasienter som fikk ikke-steroid aromatasehemmer

	Kisqali i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer og goserelin N = 248	Placebo i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer og goserelin N = 247
Progresjonsfri overlevelse^a		
Median PFS [måneder]	27,5 (19,1, NE)	13,8 (12,6, 17,4)
(95 % KI)		
Hasard ratio (95 % KI)	0,569 (0,436, 0,743)	
KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; NE = kan ikke anslås.		
^a PFS basert på utprøvers radiologiske undersøkelse		

Figur 5 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plott av PFS basert på utprøvers evaluering hos pasienter som fikk ikke-steroid aromatasehemmer



Effektresultater for total responsrate (ORR) og klinisk nytterate (CBR) per utprøver evaluering, basert på RECIST v1.1, er oppgitt i tabell 13.

Tabell 13 MONALEESA-7 – Effektnesultater (ORR, CBR) basert på utprøvers evaluering hos pasienter som fikk ikke-steroid aromatasehemmer

Analyse	Kisqali i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer og goserelin (% , 95 % KI)	Placebo i kombinasjon med ikke-steroid aromatasehemmer og goserelin (% , 95 % KI)
Full analyse	N = 248	N = 247
Total responsrate (ORR)^a	39,1 (33,0, 45,2)	29,1 (23,5, 34,8)
Klinisk nytterate (CBR)^b	80,2 (75,3, 85,2)	67,2 (61,4, 73,1)
Pasienter med målbar sykdom	n = 192	n = 199
Total responsrate^a	50,5 (43,4, 57,6)	36,2 (29,5, 42,9)
Klinisk nytterate (CBR)^b	81,8 (76,3, 87,2)	63,8 (57,1, 70,5)
^a ORR: andelen pasienter med komplett respons + partiell respons ^b CBR: andelen pasienter med komplett respons + partiell respons (+ stabil sykdom eller ikke-komplett respons/ikke-progressiv sykdom ≥ 24 uker)		

Resultatene i undergruppen som fikk Kisqali og ikke-steroid aromatasehemmer var konsekvent over undergrupper av alder, etnisitet, tidligere adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi eller hormonell behandling, lever- og/eller lungeinvolvering og metastatisk sykdom begrenset til skjelett.

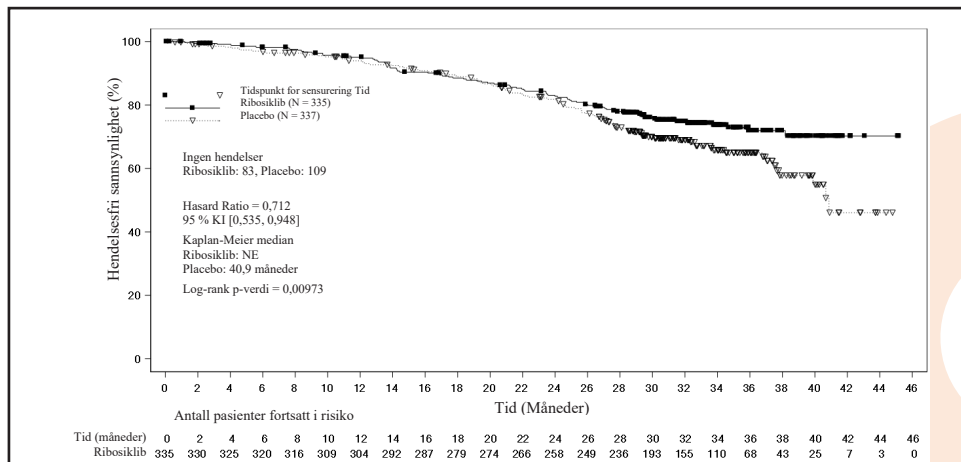
En oppdatering av totale overlevelsesdata (30. november 2018 cut-off) er vist i tabell 14 og figur 6 og 7.

I den andre analysen av total overlevelse møtte studien sitt sekundære endepunkt som viste en statistisk signifikant forbedring av total overlevelse.

Tabell 14 MONALEESA-7 – Effektnesultater (total overlevelse) (30. november 2018 cut-off)

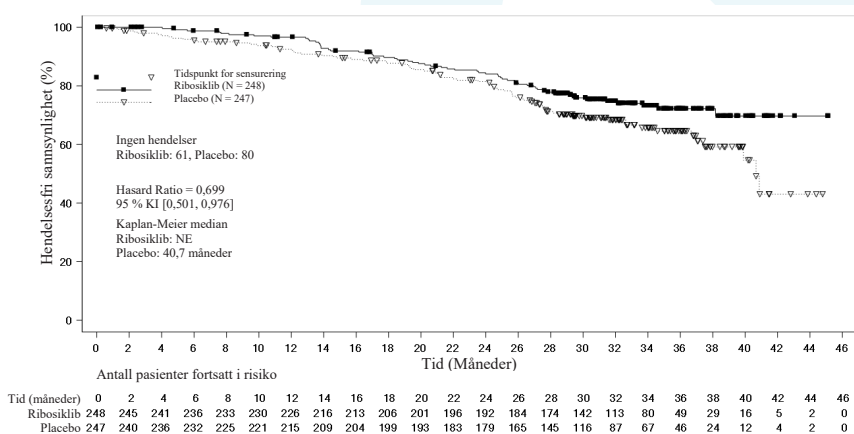
	Oppdatert analyse	
Total overlevelse, total studiepopulasjon	Kisqali 600 mg N = 335	Placebo N = 337
Antall hendelser – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
Median total overlevelse [måneder] (95 % KI)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8, NE)
Hasard ratio (95 % KI)	0,712 (0,535, 0,948)	
p-verdi ^a	0,00973	
Total overlevelse, ikke-steroid aromataschemmer subgruppe	Kisqali 600 mg n = 248	Placebo n = 247
Antall hendelser – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
Median total overlevelse [måneder] (95 % KI)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4, NE)
Hasard ratio (95 % KI)	0,699 (0,501, 0,976)	
KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås, N = antall pasienter;		
*p-verdi oppnås fra ensidig log-rank test stratifisert etter lunge- og/eller levermetastaser, tidligere kjemoterapi mot avansert sykdom, og endokrin partner per IRT (interaktiv responsteknologi)		

Figur 6 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plott av den endelige analysen av total overlevelse (30. november 2018 cut-off)



Log-rank test og Cox-modell stratifisert etter lunge- og/eller levermetastaser, tidligere kjemoterapi mot avansert sykdom og endokrin kombinasjonspartner per IRT.

Figur 7 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-plott av den endelige analysen av total overlevelse hos pasienter som fikk ikke-steroid aromatasehemmer (30. november 2018 cut-off)



Hasard ratio er basert på ustratifisert Cox-modell.

I tillegg var sannsynligheten for progresjon under første påfølgende behandling eller død (PFS2) lavere hos pasientene som hadde fått ribosiklib enn hos pasientene i placebo-gruppen, med en HR på 0,692 (95 % KI: 0,548, 0,875) i den totale studiepopulasjonen. Median PFS2 var 32,3 måneder (95 % KI: 27,6, 38,3) i placebo-gruppen og ble ikke nådd (95 % KI: 39,4, NE) i ribosiklib-gruppen. Lignende resultater ble sett for undergruppen behandlet med ikke-steroid aromatasehemmer, med en HR på 0,660 (95 % KI: 0,503, 0,868) og en median PFS2 på 32,3 måneder (95 % KI: 26,9, 38,3) i placebo-gruppen vs. ikke nådd (95 % KI: 39,4, NE) i ribosiklib-gruppen.

Studie CLEE011E2301 (MONALEESA-3)

Kisqali ble undersøkt i en 2:1 randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert klinisk fase III-studie med 726 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER2-negativ avansert brystkreft som hadde fått ingen eller kun én linje med tidligere endokrin behandling i kombinasjon med fulvestrant vs. fulvestrant alene.

I denne studien hadde de inkludert pasientene en median alder på 63 år (fra 31 til 89). 46,7 % av pasientene var 65 år og eldre, inkludert 13,8 % pasienter fra 75 år og eldre. De inkluderte pasientene var kaukasier (85,3 %), asiater (8,7 %) eller mørkhudete av afrikansk opprinnelse (0,7 %), og nesten alle pasientene (99,7 %) hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Første- og andrelinje pasienter ble inkludert i denne studien (hvorav 19,1 % hadde *de novo*-metastatisk sykdom). Før studieinkludering hadde 42,7 % pasienter fått kjemoterapi i adjuvant setting og 13,1 % i neoadjuvant setting, mens 58,5 % hadde fått endokrin behandling i adjuvant setting og 1,4 % i neoadjuvant setting, og 21 % hadde fått tidligere endokrin behandling i avansert brystkreftsetting. I studie F2301 hadde 21,2 % sykdom begrenset til skjelettet og 60,5 % visceral sykdom.

Primæranalyse

Studien nådde det primære endepunktet ved primæranalysen som ble gjennomført etter 361 progresjonsfri overlevelse (PFS)-hendelser, som var basert på utprøvers evaluering ved bruk av RECIST v1.1-kriterier i det fulle analysesettet (alle randomiserte pasienter, 3. november 2017 cut-off). Median oppfølgingstid ved tidspunktet for primær PFS-analyse var 20,4 måneder.

De primære effekteresultatene viste en statistisk signifikant forbedring i PFS hos pasienter som fikk Kisqali og fulvestrant, sammenlignet med pasienter som fikk placebo og fulvestrant i det fulle analysesettet (HR på 0,593, 95 % KI: 0,480, 0,732, ensidig stratifisert log-rank test p-verdi $4,1 \times 10^{-7}$), med en estimert 41 % reduksjon i relativ risiko for progresjon eller død i favør av gruppen som fikk Kisqali og fulvestrant.

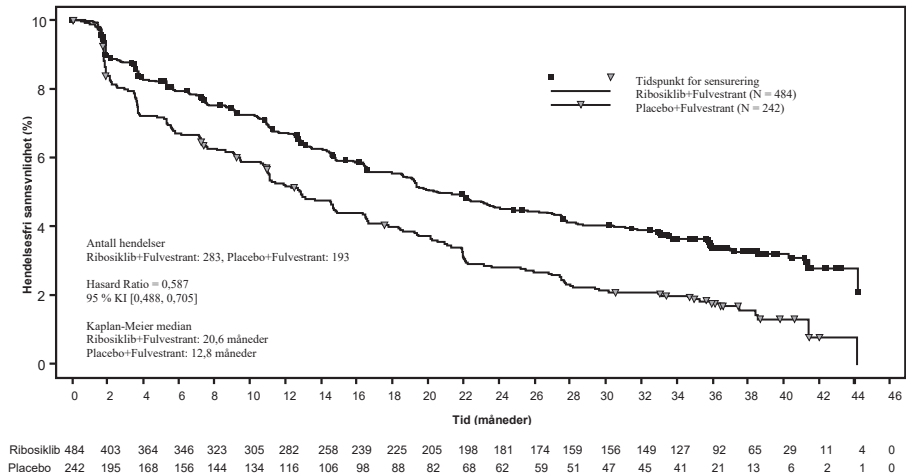
De primære effekteresultatene ble underbygget av en tilfeldig sentral granskning av et subset på 40 % av bildene fra en blindet, uavhengig sentral radiologisk undersøkelse (hasard ratio på 0,492; 95 % KI: 0,345, 0,703).

En kartleggende oppdatering av PFS ble utført på tidspunktet for den andre OS-interimsanalysen. De oppdaterte PFS-resultatene for den totale populasjonen og undergruppene basert på tidligere endokrin behandling er oppsummert i tabell 15 og Kaplan-Meier-kurven er oppgitt i figur 8.

Tabell 15 MONALEESA-3 (F2301) – Oppdaterte PFS-resultater basert på utprøvers undersøkelse (3. juni 2019 cut-off)

	Kisqali og fulvestrant N = 484	Placebo og fulvestrant N = 242
Progresjonsfri overlevelse i total studiepopulasjon		
Antall hendelser – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Median PFS [måneder] (95 % KI)	20,6 (18,6, 24,0)	12,8 (10,9, 16,3)
Hasard ratio (95 % KI)	0,587 (0,488, 0,705)	
Undergruppe i førstelinje setting ^a	Kisqali og fulvestrant n = 237	Placebo og fulvestrant n = 128
Antall hendelser – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Median PFS [måneder] (95 % KI)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Hasard ratio (95 % KI)	0,546 (0,415, 0,718)	
Undergruppe i andrelinje setting eller tidlig tilbakefall ^b	Kisqali og fulvestrant n = 237	Placebo og fulvestrant n = 109
Antall hendelser – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Median PFS [måneder] (95 % KI)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Hasard ratio (95 % KI)	0,571 (0,443, 0,737)	
KI = konfidensintervall		
^a pasienter med <i>de novo</i> -avansert brystkreft uten tidligere endokrin behandling, og pasienter med tilbakefall etter 12 måneder med (neo)adjuvant endokrin behandling.		
^b pasienter med tilbakefall av sykdom under adjuvant behandling eller innen 12 måneder etter fullført (neo)adjuvant endokrin behandling, og hos pasienter som hadde tilbakefall etter én linje med endokrin behandling mot avansert sykdom.		

Figur 8 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier-plott av PFS basert på utprøvers evaluering (FAS) (3. juni 2019 cut-off)



Effektresultater for total responsrate (ORR) og klinisk nytterate (CBR) per utprøver evaluering, basert på RECIST v1.1, er oppgitt i tabell 16.

Tabell 16 MONALEESA-3 – Effektresultater (ORR, CBR) basert på utprøvers evaluering (3. november 2017 cut-off)

Analyse	Kisqali og fulvestrant (%, 95 % KI)	Placebo og fulvestrant (%, 95 % KI)
Full analyse	N = 484	N = 242
Total responsrate (ORR) ^a	32,4 (28,3, 36,6)	21,5 (16,3, 26,7)
Klinisk nytterate (CBR) ^b	70,2 (66,2, 74,3)	62,8 (56,7, 68,9)
Pasienter med målbar sykdom	n = 379	n = 181
Total responsrate ^a	40,9 (35,9, 45,8)	28,7 (22,1, 35,3)
Klinisk nytterate ^b	69,4 (64,8, 74,0).	59,7 (52,5, 66,8)
^a ORR: andelen pasienter med komplett respons + partiell respons ^b CBR: andelen pasienter med komplett respons + partiell respons (+ stabil sykdom eller ikke-komplett respons/ikke-progressiv sykdom ≥ 24 uker)		

Hasard ratio basert på forhåndsdefinerte undergruppeanalyser av pasienter behandlet med Kisqali og fulvestrant, viste konsekvent fordel over ulike undergrupper inkludert alder, tidligere behandling (tidlig eller avansert), tidligere adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi eller hormonell behandling, lever- og/eller lungeinvolvering og metastatisk sykdom begrenset til skjelett.

OS-analyse

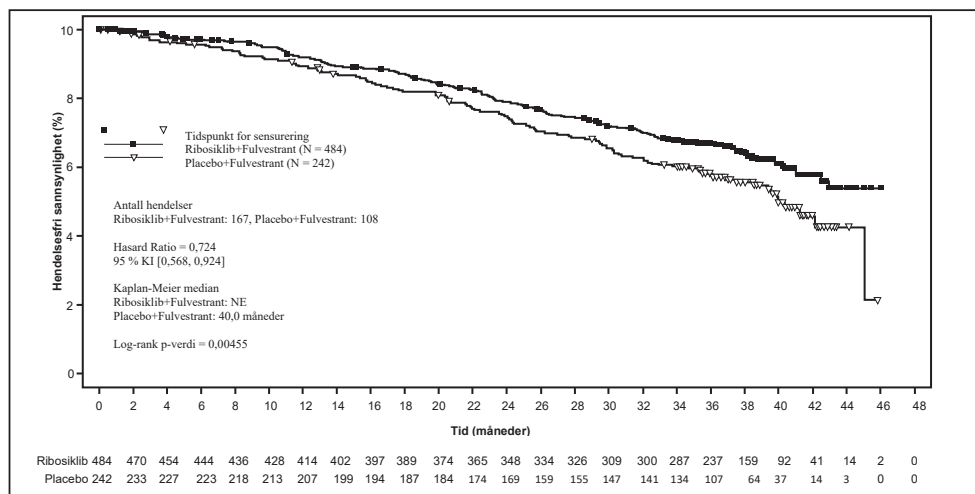
I den andre OS-analysen oppnådde studien det sekundære endepunktet ved å demonstrere en statistisk signifikant forbedring i OS.

Resultatene fra den endelige OS-analysen til den totale studiepopulasjonen og undergruppeanalysene er oppgitt i tabell 17 og figur 9.

Tabell 17 MONALEESA-3 (F2301) – Effekresultater (OS) (3. juni 2019 cut-off)

	Kisqali og fulvestrant	Placebo og fulvestrant
Total studiepopulasjon	N = 484	N = 242
Antall hendelser – n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Median OS [måneder] (95 % KI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95 % KI) ^a	0,724 (0,568, 0,924)	
p-verdi ^b	0,00455	
Undergruppe i førstelinje setting	n = 237	n = 128
Antall hendelser – n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95 % KI) ^c	0,700 (0,479, 1,021)	
Undergruppe i andrelinje setting eller tidlig tilbakefall	n = 237	n = 109
Antall hendelser – n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95 % KI) ^c	0,730 (0,530, 1,004)	
NE = kan ikke anslås		
^a Hasard ratio oppnås fra Cox PH-modellen stratifisert etter lunge- og/eller levermetastaser, tidligere endokrin behandling.		
^b Ensidig p-verdi oppnås fra log-rank test stratifisert etter lunge- og/eller levermetastaser, tidligere endokrin behandling per IRT. P-verdi er ensidig og sammenlignes mot en grenseverdi på 0,01129 som bestemt med Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) alpha-spending funksjon for et totalt signifikansnivå på 0,025.		
^c Hasard ratio oppnås fra den ustratifiserte Cox PH-modellen.		

Figur 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier-plott for OS (full analyse [FAS]) (3. juni 2019 cut-off)



Log-rank test og Cox-modell er stratifisert etter lunge- og/eller levermetastaser, tidligere kjemoterapi mot avansert sykdom, og endokrin kombinasjonspartner per IRT.

I den totale studiepopulasjonen var tid til progresjon under første påfølgende behandling eller død (PFS2) lengre hos pasienter i Kisqali-gruppen sammenlignet med pasienter i placebo-gruppen (HR: 0,670 [95 % KI: 0,542, 0,830]). Median PFS2 var 39,8 måneder (95 % KI: 32,5, NE) i Kisqali-gruppen og 29,4 måneder (95 % KI: 24,1, 33,1) i placebo-gruppen.

Eldre pasienter

Av alle pasienter som fikk Kisqali i studiene MONALEESA-2 og MONALEESA-3, var representative andeler av pasienter i alderen ≥ 65 år og ≥ 75 år (se pkt. 5.1). Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt av Kisqali ble observert mellom disse pasientene og yngre pasienter (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I tre pivotale studier (MONALEESA-2, MONALEESA-3 og MONALEESA-7), ble 510 (53,8 %) pasienter med normal nyrefunksjon, 341 (36 %) pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og 97 (10,2 %) pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med ribosiklib. Ingen pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble inkludert. Resultatene for PFS hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon som fikk startdose på 600 mg ribosiklib, var forenlige med resultatene hos personer med normal nyrefunksjon. Sikkerhetsprofilen var generelt i samsvar på tvers av renale kohorter (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kisqali i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til ribosiklib ble undersøkt hos pasienter med fremskreden kreft etter perorale daglige doser på 50 mg til 1 200 mg. Friske personer fikk perorale enkeltdoser fra 400 mg til 600 mg eller gjentatte daglige doser (8 dager) på 400 mg.

Absorpsjon

Det geometriske gjennomsnittet av ribosiklibs absolutte biotilgjengelighet etter en enkeltdosering på 600 mg var 65,8 % hos friske individer.

Tiden til $C_{\max}$ ($t_{\max}$) etter oral administrering av ribosiklib var mellom 1 og 4 timer. Ribosiklib viste noe mer enn proporsjonal økning i eksponering ($C_{\max}$ og AUC) over doseområdet som ble testet (50 til 1 200 mg). Etter gjentatt dosering én gang daglig ble steady-state vanligvis oppnådd etter 8 dager, og ribosiklib akkumulerte med en geometrisk gjennomsnittlig akkumuleringsratio på 2,51 (område: 0,97 til 6,40).

Effekten av mat

Peroral administrering av en enkeltdose på 600 mg av ribosiklib filmdrasjerte tabletter sammen med et fettrikt og kaloririkt måltid hadde, sammenlignet med fastende tilstand, ingen effekt på absorpsjonshastighet og absorpsjonsgrad av ribosiklib.

Distribusjon

Ribosiklibs bindingsgrad til humane plasmaproteiner *in vitro* var omtrent 70 % og var uavhengig av konsentrasjon (10 til 10 000 ng/ml). Ribosiklib ble jevnt fordelt mellom røde blodceller og plasma med en gjennomsnittlig *in vivo* blod-til-plasma-ratio på 1,04. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}/F) var 1 090 liter basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser.

Biotransformasjon

Studier *in vitro* og *in vivo* indikerte at ribosiklib primært brytes ned via levermetabolisering hovedsakelig via CYP3A4 hos mennesker. Etter peroral administrering av en enkeltdose på 600 mg med [^{14}C] ribosiklib til mennesker, involverte de primære metaboliseringsmekanismene for ribosiklib oksidasjon (dealkylering, C- og/eller N-oksygenering, oksidasjon (-2H)) og kombinasjoner av dette. Fase II-konjugater av fase I-metabolitter av ribosiklib involverte N-acetylering, sulfatering, konjugering med cystein, glykosylering og glukuronidering. Ribosiklib utgjorde den største sirkulerende legemiddel-deriverte substansen i plasma. De største sirkulerende metabolittene var metabolittene M13 (CCI284, N-hydroksylering), M4 (LEQ803, N-demetylering) og M1 (sekundær glukuronid). Klinisk aktivitet (farmakologisk og sikkerhet) av ribosiklib var primært knyttet til modersubstansen, med ubetydelig bidrag fra sirkulerende metabolitter.

Ribosiklib metaboliseres i omfattende grad, og uendret substans utgjør 17,3 % og 12,1 % av dosen i henholdsvis avføring og urin. Metabolitten LEQ803 var en signifikant metabolitt i ekskret og utgjorde omtrent 13,9 % og 3,74 % av den administrerte dosen i henholdsvis avføring og urin. Det ble oppdaget en rekke andre metabolitter i både avføring og urin i mindre mengder ($\leq 2,78$ % av administrert dose).

Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig effektiv halveringstid i plasma (basert på akkumuleringsratio) var 32,0 timer (63 % CV), og geometrisk gjennomsnittlig tilsynelatende oral clearance (CL/F) var 25,5 l/t (66 % CV) ved steady-state ved 600 mg hos pasienter med fremskreden kreft. En

populasjonsfarmakokinetisk analyse viser at det forventes at eksponering for ribosiklib hos pasienter med tidlig brystkreft er litt lavere enn hos pasienter med avansert brystkreft og som behandles med samme dose. Geometrisk gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) for ribosiklib varierte fra 29,7 til 54,7 timer, og geometrisk gjennomsnittlig CL/F av ribosiklib varierte fra 39,9 til 77,5 l/t ved 600 mg i studier med friske personer.

Ribosiklib og dens metabolitter elimineres hovedsakelig via avføring og en liten andel via nyrene. Hos 6 friske menn ble det etter en enkeltdose peroralt med [^{14}C] ribosiklib gjenfunnet 91,7 % av den totale administrerte radioaktive dosen innen 22 dager. Avføring var den viktigste eliminasjonsveien (69,1 %), mens 22,6 % av dosen ble gjenfunnet i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Ribosiklib viste noe mer enn proporsjonal økning i eksponering ($C_{\max}$ og AUC) over doseområdet på 50 mg til 1 200 mg etter både enkeltdoser og gjentatte doser. Denne analysen begrenses av små utvalg for de fleste dosegruppene, og mesteparten av dataene kommer fra gruppen med 600 mg-dosen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nyrefunksjon på farmakokinetikken til ribosiklib ble undersøkt i en nyrefunksjonsstudie. Studien inkluderte 14 friske personer med normal nyrefunksjon (absolutt glomerulær filtrasjonshastighet [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 personer med lett nedsatt nyrefunksjon (aGFR 60 til < 90 ml/min), 6 personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (aGFR 30 til < 60 ml/min), 7 personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (aGFR 15 til < 30 ml/min) og 3 personer med terminal nyresvikt (ESRD) (aGFR < 15 ml/min) som fikk en enkeltdose ribosiklib på 400 mg.

Hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte AUC_{inf} henholdsvis 1,6 ganger, 1,9 ganger og 2,7 ganger, og $C_{\max}$ økte henholdsvis 1,8 ganger, 1,8 ganger og 2,3 ganger, i forhold til eksponeringen hos personer med normal nyrefunksjon. Siden effekt- og sikkerhetsstudier av ribosiklib inkluderer en stor andel pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.1), ble data fra personer med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon i studien på nedsatt nyrefunksjon også sammenlignet med samlede data fra individene med normal nyrefunksjon og lett nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med samlede data fra personer med normal nyrefunksjon og lett nedsatt nyrefunksjon, økte AUC_{inf} henholdsvis 1,6 ganger og 2,2 ganger, og $C_{\max}$ økte henholdsvis 1,5 ganger og 1,9 ganger, hos personer med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos personer med ESRD ble ikke forskjellen utregnet som følge av et lite antall personer. Resultatene indikerer imidlertid en lignende eller noe større økning i eksponering for ribosiklib sammenlignet med personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Effekten av nyrefunksjon på farmakokinetikken til ribosiklib ble også undersøkt hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft som var inkludert i effekt- og sikkerhetsstudier, hvor pasientene fikk en startdose på 600 mg (se pkt. 5.1). I en undergruppeanalyse av farmakokinetiske data fra studier med pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft etter oral administrering av 600 mg ribosiklib som en enkeltdose eller gjentatt dosering, var AUC_{inf} og $C_{\max}$ for ribosiklib hos pasienter med lett ($n = 57$) eller moderat ($n = 14$) nedsatt nyrefunksjon sammenlignbar med AUC_{inf} og $C_{\max}$ hos pasienter med normal nyrefunksjon ($n = 86$). Dette tyder på at en lett eller moderat nedsatt

nyrefunksjon ikke har en klinisk betydningsfull effekt på eksponering for ribosiklib.

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk studie av personer som ikke har kreft med nedsatt leverfunksjon viste at lett nedsatt leverfunksjon ikke hadde noen effekt på eksponeringen for ribosiklib (se pkt. 4.2). Gjennomsnittlig eksponering for ribosiklib økte med mindre enn 2 ganger hos pasienter med moderat (geometrisk gjennomsnittsratio [GMR]: 1,44 for $C_{\max}$; 1,28 for $AUC_{\inf}$) og alvorlig (GMR: 1,32 for $C_{\max}$; 1,29 for $AUC_{\inf}$) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

En populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte 160 pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft med normal leverfunksjon og 47 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, viste at lett nedsatt leverfunksjon ikke hadde noen effekt på eksponeringen for ribosiklib, noe som understøtter funnene fra den dedikerte leverfunksjonsstudien ytterligere. Ribosiklib har ikke vært studert hos brystkreftpasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Effekt av alder, vekt, kjønn og etnisitet

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at det ikke er noen klinisk relevant effekt av alder, kroppsvekt eller kjønn på systemisk eksponering for ribosiklib som kunne tilsi at en dosejustering er nødvendig. Det finnes for lite data om forskjeller i farmakokinetikk som skyldes etnisitet til å trekke noen konklusjoner.

In vitro interaksjonsdata

Effekt av ribosiklib på cytokrom P450-enzym

In vitro er ribosiklib en reversibel hemmer av CYP1A2, CYP2E1 og CYP3A4/5 og en tidsavhengig hemmer av CYP3A4/5, ved klinisk relevante konsentrasjoner. In vitro-undersøkelser tydet på at ribosiklib ikke har potensial til å hemme aktiviteten av CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Ribosiklib har ikke potensial til tidsavhengig hemming av CYP1A2, CYP2C9 og CYP2D6.

In vitro-data indikerer at ribosiklib ikke har potensial til å indusere UGT-enzym eller CYP-enzymene CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 via PXR. Det er derfor usannsynlig at Kiqali vil påvirke substrater av disse enzymene. *In vitro*-data er ikke tilstrekkelige for å ekskludere en mulighet for at ribosiklib induserer CYP2B6 via CAR.

Effekt av transportører på ribosiklib

Ribosiklib er et substrat for P-gp *in vitro*, men basert på massebalansedata er det lite sannsynlig at hemmingen av P-gp eller BCRP påvirker ribosiklib-eksponering ved terapeutiske doser. Ribosiklib er ikke et substrat for de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1, OATP1B3 eller OCT-1 *in vitro*.

Effekt av ribosiklib på transportører

In vitro-undersøkelser indikerte at ribosiklib har potensial til å hemme aktiviteten til legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 og BSEP. Ribosiklib hemmet ikke OAT1, OAT3 eller MRP2 ved klinisk relevante konsentrasjoner *in vitro*.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi

En in vivo kardiovaskulær sikkerhetsstudie med hunder viste dose- og konsentrasjonsrelatert forlengelse av QTc-intervall ved en eksponering som kan forventes oppnådd hos pasienter som får den anbefalte dosen på 600 mg. Det finnes også potensial for å indukere forekomster av premature ventrikulære konsentrasjoner (PVC) ved forhøyede eksponeringer (omtrent 5 ganger forventet klinisk C_{max}).

Toksisitet ved gjentatt dosering

Studier vedrørende toksisitet ved gjentatt dosering (behandlingsregime med 3 uker på/1 uke av) med varighet på opptil 27 uker hos rotter og opptil 39 uker hos hunder, viste at det hepatobiliære systemet (proliferative endringer, kolestase, sandlignende gallesten og biliært inspissasjonssyndrom) var det primære målorganet for toksisitet ved ribosiklib. Målorganer assosiert med den farmakologiske virkningen til ribosiklib i studier med gjentatt dosering inkluderer benmarg (hypocellularitet), lymfesystem (lymfoid depleksjon), tarmslimhinne (atrofi), hud (atrofi), skjelett (nedsatt beindannelse), nyrer (samtidig degenerasjon og regenerasjon av tubulære epitelceller) og testikler (atrofi). Foruten de atrofiske endringene sett i testiklene, som viste en tendens til reversibilitet, var alle andre endringer fullstendig reversible etter en 4-ukers behandlingsfri periode. Ribosiklib-eksponering hos dyr i toksisitetsstudiene var generelt mindre enn eller lik det som ble observert hos pasienter som fikk flere doser på 600 mg/døgn (basert på AUC).

Reproduksjonstoksisitet/fertilitet

Ribosiklib viste føtotoksisitet og teratogenitet ved doser som ikke viste maternal toksisitet hos rotter eller kaniner. Etter prenatal eksponering ble økt forekomst av fostertap etter implantasjon og redusert fostervekt observert hos rotter. Ribosiklib var teratogent hos kaniner ved henholdsvis eksponeringer lavere enn eller 1,5 ganger human eksponering ved den høyeste anbefalte dosen på 600 mg/dag hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft basert på AUC.

Hos rotter ble det observert redusert fostervekt ledsaget av skjelettendringer, som ble vurdert som forbigående og/eller knyttet til den lave fostervekten. Hos kaniner var det bivirkninger forbundet med embryoføtal utvikling, som vist gjennom økt forekomst av fosterabnormaliteter (misdannelser og eksterne, viscerale og skjelettvarianter) og fostervekt (lavere fostervekt). Disse funnene inkluderte reduserte/små lungelapper og ekstra blodkar på aortabuen og diafragmabrokk, manglende aksessorisk eller (delvis) sammenvokste lungelapper og reduserte/små aksessoriske lungelapper (30 og 60 mg/kg), ekstra/rudimentært trettende ribben og misdannet tungeben samt redusert antall fingerben i tommelen. Det var ingen evidens for embryoføtal mortalitet.

I en fertilitetsstudie hos hunnrotter påvirket ikke ribosiklib reproduksjonsfunksjon, fertilitet eller tidlig embryoutvikling ved doser opptil 300 mg/kg/dag (hvilket er sannsynlig ved eksponeringer lavere enn eller tilsvarende pasienters kliniske eksponering ved den høyeste anbefalte dosen på 600 mg/dag basert på AUC).

Ribosiklib har ikke blitt undersøkt i fertilitetsstudier hos hanner. Toksisitetsstudier med rotter og hunder avdekket imidlertid atrofiske endringer i testiklene ved eksponeringer som var lavere

enn eller tilsvarende human eksponering ved den høyeste anbefalte daglige dosen på 600 mg/dag basert på AUC. Disse effektene kan knyttes til direkte, anti-proliferative effekter på testikulære germinalceller, som fører til atrofi av seminiferøse tubuli.

Ribosiklib og dets metabolitter utskilles raskt i melken hos rotter. Ribosiklib-eksponering var høyere i melk enn i plasma.

Gentoksisitet

Gentoksisitetsstudier i bakterielle in vitro-systemer og mammalske in vitro- og in vivo-systemer, med og uten metabolsk aktivering, viste ikke gentoksisk potensial for ribosiklib.

Karsinogenitet

Ribosiklib har blitt undersøkt i en 2-års karsinogenitetsstudie hos rotter.

Oral administrering av ribosiklib i 2 år resulterte i økt forekomst av epiteliale endometrietumorer og glandulær og skvamøs hyperplasi i uterus/cervix hos hunnrotter som fikk ≥ 300 mg/kg/dag, mens hannrotter som fikk 50 mg/kg/dag fikk økt forekomst av follikulære tumorer i skjoldbruskkjertelen. Hos hunn- og hannrotter med neoplastiske endringer var gjennomsnittlig eksponering ved steady state (AUC_{0-24h}) henholdsvis 1,2 og 1,4 ganger det som oppnås hos pasienter som får den anbefalte dosen på 600 mg/dag. Hos hunn- og hannrotter med neoplastiske endringer var gjennomsnittlig eksponering ved steady state (AUC_{0-24h}) henholdsvis 2,2 og 2,5 ganger det som oppnås hos pasienter som får en dose på 400 mg/dag.

Ytterligere ikke-neoplastiske, proliferative endringer inkluderte økte foci med leverforandringer (basofilt og klarcellet) og testikulær interstitiell (Leydig) cellehyperplasi hos hannrotter som fikk henholdsvis ≥ 5 mg/kg/dag og 50 mg/kg/dag.

Mekanismen for funnene i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter involverer sannsynligvis en gnagerspesifikk mikrosomal enzyminduksjon i leveren som ikke er relevant for mennesker. Effektene på uterus/cervix og på de interstitielle (Leydig)-cellene i testikler er forbundet med langvarig hypoprolaktinemi sekundært til CDK4-inhibering av laktotrofisk cellefunksjon i hypofysen, hvilket påvirker hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen.

Hos mennesker vil enhver mulig økning i østrogen/progesteronforholdet som følge av denne mekanismen kompenseres av en samtidig anti-østrogenbehandling som har en hemmende effekt på østrogensyntesen. Dette skyldes at Kisqali hos mennesker er indisert til bruk i kombinasjon med østrogensenkende legemidler.

Tatt i betraktning viktige forskjeller mellom gnagere og mennesker i forhold til syntesen og rollen til prolaktin, er det ikke forventet at denne virkningsmekanismen vil ha konsekvenser hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon type A
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)
Soyalecitin (E 322)
Polyvinalkohol (delvis hydrolysert)
Talkum
Titandioksid (E 171)
Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE (polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen) eller PA/alu/PVC (polyamid/aluminium/polyvinylklorid) blister som inneholder 14 eller 21 filmdrasjerte tabletter.

Enkeltpakninger som inneholder 21, 42 eller 63 filmdrasjerte tabletter og multipakninger som inneholder 63 (3 pakninger på 21), 126 (3 pakninger på 42) eller 189 (3 pakninger på 63) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1221/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2017

Dato for siste fornyelse: 4. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

18. september 2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Novartis Norge AS

PB. 4284, Nydalen

0401 OSLO

Tlf: 23 05 20 00

www.novartis.no

NO251114_11551117

