

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisqali 200 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lecitină din soia 0,344 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat rotund, curbat, cu margini teșite, fără linie mediană, de culoare gri-violet deschis, (diametru aproximativ: 11,1 mm), marcat cu „RIC” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Cancer mamar în stadiu incipient

Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonali (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență (vezi punctul 5.1 pentru criteriile de selecție).

La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

#### Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic

Kisqali este indicat pentru tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic, cu RH pozitivi, și HER2 negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca terapie hormonală inițială, sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară.

La femeile în premenopauză sau perimenopauză, terapia hormonală trebuie asociată cu un agonist LHRH.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

#### Testare RH pozitivi, HER2 negativ

Selecția pacienților pentru tratamentul cu Kisqali pe baza expresiei tumorale a RH și HER2 ar trebui să fie evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical de diagnostic *in vitro* (DIV) marcat CE, cu scopul prevăzut corespunzător. În cazul în care dispozitivul DIV marcat CE nu este disponibil, trebuie utilizat un test alternativ validat.

## Doze

### Cancer mamar în stadiu incipient

Doza recomandată este de 400 mg (două comprimate filmate a 200 mg) de ribociclib, o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. La pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, Kisqali trebuie administrat până la finalizarea a 3 ani de tratament sau până la reapariția bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Atunci când Kisqali este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază (IA), IA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru IA pentru detalii suplimentare.

La femeile în pre- sau perimenopauză sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al LHRH.

### Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic

Doza recomandată este de 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) de ribociclib, administrată o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, fără administrare de tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. La pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacienții prezintă beneficii clinice în urma terapiei sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Când Kisqali este utilizat în asociere cu un IA, IA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) IA pentru detalii suplimentare.

Când Kisqali este utilizat în asociere cu fulvestrant, fulvestrant se administrează intramuscular în zilele 1, 15 și 29 și ulterior o dată pe lună. Vă rugăm să consultați RCP-ul fulvestrant pentru detalii suplimentare.

Tratamentul la femeile în premenopauză și perimenopauză cu asocieri aprobate cu Kisqali trebuie să includă și un agonist LHRH în conformitate cu practica clinică locală.

### Modificările dozei

Pentru controlul reacțiilor adverse severe sau intolerabile (RA), pot fi necesare întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a administrării dozei de Kisqali. Dacă este necesară reducerea dozei, recomandările privind reducerea dozei recomandate sunt enumerate în Tabelul 1.

**Tabelul 1    Recomandări privind modificarea dozei recomandate**

|                                                                                                           | Kisqali    |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------|
|                                                                                                           | Doză       | Număr de comprimate de 200 mg |
| <b>Cancer mamar în stadiu incipient</b>                                                                   |            |                               |
| Doza inițială                                                                                             | 400 mg/zi  | 2                             |
| Doză redusă                                                                                               | 200 mg*/zi | 1                             |
| <b>Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic</b>                                                      |            |                               |
| Doza de inițiere                                                                                          | 600 mg/zi  | 3                             |
| Prima reducere a dozei                                                                                    | 400 mg/zi  | 2                             |
| A doua reducere a dozei                                                                                   | 200 mg*/zi | 1                             |
| * Dacă este necesară reducerea ulterioară a dozei sub 200 mg/zi, tratamentul trebuie întrerupt permanent. |            |                               |

Tabelele 2, 3, 4, 5 și 6 sintetizează recomandări pentru întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a Kisqali pentru controlul RA specifice. Medicul curant trebuie să conceapă planul de tratament pentru fiecare pacient, în funcție de evaluarea profilului individual de beneficii/riscuri și de propria judecată clinică (vezi pct. 4.4).

Trebuie efectuată hemoleucograma înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, hemoleucograma trebuie monitorizată la interval de 2 săptămâni, în primele 2 cicluri de tratament, la începutul fiecăruia dintre cele 4 cicluri ulterioare, apoi, după cum este clinic indicat.

**Tabelul 2 Modificarea și controlul dozelor – Neutropenie**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Grad 1 sau 2*</b><br>(NAN<br>1 000/mm <sup>3</sup> - ≤LIVN) | <b>Grad 3*</b><br>(NAN<br>500 - <1 000/mm <sup>3</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Grad 3*<br/>neutropenie<br/>febrilă**</b>                                                                                             | <b>Grad 4*</b><br>(NAN <500/mm <sup>3</sup> )                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neutropenie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nu este necesară ajustarea dozei.                              | Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤2.<br>Se reia administrarea de Kisqali cu aceeași valoare a dozei<br>Dacă reapare toxicitatea de grad 3: se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤2, apoi, se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare. | Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤2. Se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare. | Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤2.<br>Se reia administrarea Kisqali și se reduce cu 1 nivel de dozare. |
| <p>* Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events/Criterii terminologice comune pentru reacții adverse)</p> <p>** Neutropenie de grad 3, cu un singur episod de febră &gt;38,3°C (sau 38°C și peste, timp de mai mult de o oră și/sau infecție concomitentă)</p> <p>NAN = număr absolut de neutrofile; LIVN = limita inferioară a valorilor normale</p> |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |                                                                                                                                             |

Analizele funcției hepatice (AFH) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, analizele funcției hepatice trebuie efectuate la interval de 2 săptămâni pentru primele 2 cicluri, la începutul fiecăruia dintre cele 4 cicluri ulterioare, apoi, conform indicațiilor clinice. Dacă se observă modificări de grad ≥2, se recomandă o monitorizare mai frecventă.

**Tabelul 3 Modificarea și controlul dozelor – Toxicități hepatobiliare**

|                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Grad 1*</b><br>(> LSVN – 3 x LSVN)                                                                                                                                                     | <b>Grad 2*</b><br>(>3 până la 5 x LNS LSVN)                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Grad 3*</b><br>(>5 până la 20 x LSVN)                                                                                                                                                                                                                           | <b>Grad 4*</b><br>(>20 x LSVN)                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Creșteri ale valorilor serice ale AST și/sau ALT față de valoarea inițială**, fără creșterea bilirubinemiei totale peste 2 x LSVN</b>                                                                                                                    | Nu este necesară ajustarea dozei.                                                                                                                                                         | Valoare inițială grad <2:<br>Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤gradul inițial, apoi se reia administrarea de Kisqali cu aceeași valoare a dozei. Dacă reapare gradul 2, se reia administrarea Kisqali la următorul nivel mai mic de dozare. | Se întrerupe temporar administrarea dozei Kisqali până la revenirea la grad ≤gradul inițial, apoi se reia administrarea cu o doză cu valoare situată la următorul nivel mai mic de dozare.<br>Dacă reapare gradul 3, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali. | Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali. |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           | Valoare inițială grad = 2:<br>Nu se întrerupe administrarea dozei.                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                               |
| <b>Creșteri combinate ale valorilor serice ale AST și/sau ALT, cu creșterea bilirubinemiei totale, în absența colestazei</b>                                                                                                                                | Dacă pacienții prezintă valori serice ale ALT și/sau AST >3x LSVN, împreună cu bilirubinemie totală >2x LSVN, indiferent de gradul inițial, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali. |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                               |
| <p>* Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> <p>** Valoare inițială = valoare de dinaintea administrării tratamentului</p> <p>LSVN = limita superioară a valorilor normale</p> |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                               |

Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali la toți pacienții.

**Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec.**

După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice.

În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic.

**Tabelul 4 Modificarea și controlul dozelor – Prelungirea intervalului QT**

| Prelungire a intervalului QTcF*                                                                                                                                                                                                                                                   | Cancer mamar în stadiu incipient                                                                                                                                                                                 | Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| >480 msec și ≤500 msec                                                                                                                                                                                                                                                            | Se întrerupe doza de Kisqali până când intervalul QTcF revine la <481 msec.                                                                                                                                      |                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Se reia la același nivel de dozare.                                                                                                                                                                              | Se reduce la nivelul de dozare imediat inferior. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dacă reapare QTcF ≥481 msec, se întrerupe administrarea Kisqali până când QTcF revine la <481 msec, apoi se reia la nivelul de dozare imediat inferior.                                                          |                                                  |
| >500 msec                                                                                                                                                                                                                                                                         | Se întrerupe doza de Kisqali până când intervalul QTcF revine la <481 msec, apoi se reduce la nivelul de dozare imediat inferior.<br>Dacă intervalul QTcF >500 msec reapare, se întrerupe administrarea Kisqali. |                                                  |
| Dacă intervalul QTcF este mai mare de 500 msec sau prezintă o modificare mai mare de 60 msec față de valoarea inițială în asociere cu torsada vârfurilor sau tahicardie ventriculară polimorfă sau semne/simptome de aritmie gravă, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali. |                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |
| Notă: Dacă sunt necesare reduceri ulterioare ale dozei la doza de 200 mg, se întrerupe definitiv administrarea Kisqali.                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |
| *QTcF = interval QT corectat conform formulei Fridericia.                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |

**Tabelul 5 Modificarea și controlul dozelor – BPI/pneumonită**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Grad 1*<br>(asimptomatic)                                                                                                 | Grad 2*<br>(simptomatic)                                                                                                             | Grad 3 sau 4*<br>(sever)                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>BPI/pneumonită</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nu este necesară ajustarea dozei. Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează conform indicațiilor clinice. | Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad ≤1, apoi se reia Kisqali la nivelul de doză imediat inferior **. | Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali. |
| <p>*Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> <p>**Trebuie efectuată o evaluare individualizată beneficii-riscuri când se are în vedere reluarea administrării Kisqali</p> <p>BPI = boală pulmonară interstițială</p> |                                                                                                                           |                                                                                                                                      |                                               |

**Tabelul 6 Modificarea și controlul dozelor – Alte toxicități\***

| Alte toxicități                                                                                                                                                                                                              | Grad 1 sau 2**                                                                                                            | Grad 3**                                                                                                                                                                                                                   | Grad 4**                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                              | Nu este necesară ajustarea dozei. Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează conform indicațiilor clinice. | Se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ , apoi se reia Kisqali cu aceeași valoare a dozei. Dacă reapare gradul 3, se reia administrarea Kisqali la următorul nivel mai mic de dozare. | Se întrerupe definitiv administrarea Kisqali. |
| <p>* Exclusiv neutropenie, hepatotoxicitate, prelungire a intervalului QT și BPI/pneumonită.</p> <p>** Stabilirea gradului se face conform CTCAE Versiunea 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                            |                                               |

A se vedea RCP pentru IA administrat concomitent, fulvestrant sau agonist LHRH pentru recomandări privind modificarea dozei și alte informații relevante de siguranță în cazul apariției toxicității.

#### Modificarea dozei pentru utilizarea Kisqali concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4

Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4. Trebuie avut în vedere un tratament concomitent alternativ, cu un medicament cu un potențial mai mic de a inhiba CYP3A4. Dacă pacienților trebuie să li se administreze un inhibitor potent al CYP3A concomitent cu ribociclib, doza de Kisqali trebuie redusă (vezi pct. 4.5).

La pacienții care urmează tratament cu 600 mg ribociclib zilnic și la care inițierea administrării concomitente a unui inhibitor puternic al CYP3A4 nu poate fi evitată, doza trebuie redusă la 400 mg.

La pacienții care urmează tratament cu 400 mg ribociclib zilnic și la care nu poate fi evitată inițierea administrării concomitente a unui inhibitor potent al CYP3A4, doza trebuie redusă în continuare până la 200 mg.

La pacienții cărora li s-a redus doza la 200 mg ribociclib și la care nu poate fi evitată inițierea administrării concomitente a unui inhibitor potent al CYP3A4, tratamentul cu Kisqali trebuie întrerupt.

Date fiind diferențele dintre pacienți, este posibil ca ajustările dozei recomandate să nu fie optime la toți pacienții, prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. Dacă se întrerupe administrarea inhibitorului potent, trebuie modificată doza de Kisqali la doza utilizată anterior inițierii terapiei concomitente cu inhibitorul potent al CYP3A4 după o perioadă egală cu minimum 5 timpi de înjumătățire plasmatică ai inhibitorului potent al CYP3A4 (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză inițială de 200 mg. Kisqali nu a fost studiat la pacienți cu cancer mamar cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). La pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic nu este necesară modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child-Pugh clasa A); pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificare Child-Pugh clasa B) și severă (clasificare Child-Pugh clasa C) pot prezenta o expunere crescută (de mai puțin de 2 ori) la ribociclib. Se recomandă administrarea dozei inițiale de Kisqali 400 mg, o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Kisqali la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

### Mod de administrare

Kisqali trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie încurajați să își ia doza de tratament la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, de preferință dimineața. Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea unei doze sau omite o doză, nu trebuie administrată o doză suplimentară în aceea zi. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora stabilită. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a le înghiți. Comprimatele nu trebuie ingerate dacă sunt rupte, sfărâmate sau nu sunt intacte.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, arahide, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Boală viscerală critică

Eficacitatea și siguranța ribociclib nu au fost studiate la pacienții cu boală viscerală critică.

### Neutropenie

În funcție de severitatea neutropeniei, este posibil să fie necesar ca tratamentul cu Kisqali să fie întrerupt temporar, redus sau întrerupt definitiv, conform informațiilor din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### Toxicitate hepatobiliară

Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, trebuie monitorizată funcția hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În funcție de severitatea creșterii valorilor serice ale transaminazelor este posibil să fie necesar ca tratamentul cu Kisqali să fie întrerupt temporar, redus sau întrerupt definitiv, conform informațiilor din Tabelul 3 (vezi pct. 4.2 și 4.8). Nu au fost stabilite recomandări pentru pacienții care prezintă valori serice crescute ale AST/ALT gradul  $\geq 3$  la momentul inițial.

### Prelungirea intervalului QT

Utilizarea Kisqali trebuie evitată la pacienți care au deja sau care prezintă un risc semnificativ de a dezvolta prelungire a intervalului QTc. Aceasta include pacienți:

- cu sindromul QT lung;
- cu boli cardiace importante sau fără control terapeutic, care includ infarctul miocardic recent, insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă și bradiaritiile;
- cu tulburări electrolitice.

Trebuie evitată utilizarea Kisqali împreună cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc și/sau inhibitorii puternici ai CYP3A4 deoarece acest lucru poate duce la prelungirea semnificativă clinic a intervalului QTcF (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.1). Dacă administrarea concomitentă de Kisqali cu un

inhibitor puternic al CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Kisqali trebuie modificată așa cum este prezentat la punctul 4.2.

Pe baza dovezilor provenind din studiul E2301 (MONALEESA-7), Kisqali nu este recomandat pentru utilizare în asociere cu tamoxifen (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Cancer mamar în stadiu incipient

În studiul O12301C (NATALEE), a fost observată o creștere a intervalului QTcF de >60 msec față de valoarea inițială la 19 (0,8%) pacienți cărora li s-a administrat Kisqali plus IA.

EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec. EKG trebuie repetat la aproximativ ziua 14 a primului ciclu, apoi conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, trebuie efectuată o monitorizare adecvată a electroliților serici (inclusiv potasiu, calciu, fosfor și magneziu), înainte de inițierea tratamentului, la începutul primelor 6 cicluri și apoi, conform indicațiilor clinice. Orice anomalie trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali și în timpul tratamentului cu Kisqali.

Pe baza prelungirii intervalului QT observate în timpul tratamentului, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu Kisqali, reducerea sau întreruperea acestuia, după cum este descris în Tabelul 4 (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

#### Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic

În studiul E2301 (MONALEESA-7), a fost observată o creștere a intervalului QTcF >60 msec față de valoarea inițială la 14/87 (16,1%) pacienți care au administrat Kisqali plus tamoxifen și la 18/245 (7,3%) pacienți care au administrat Kisqali plus un inhibitor de aromatază nesteroidian (IANS).

EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul cu Kisqali trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec. Examenul EKG trebuie repetat la aproximativ ziua 14 din primul ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, trebuie efectuată o monitorizare adecvată a electroliților serici (inclusiv potasiu, calciu, fosfor și magneziu) înainte de inițierea tratamentului, la începutul primelor 6 cicluri și, apoi, conform indicațiilor clinice. Orice modificare trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali și în timpul acestuia.

În funcție de prelungirea observată a intervalului QT în timpul tratamentului, poate fi necesar ca tratamentul cu Kisqali să fie întrerupt temporar, redus sau întrerupt definitiv, conform informațiilor din Tabelul 4 (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

#### Reacții cutanate severe

La administrarea tratamentului cu Kisqali a fost raportată necroliza epidermică toxică (NET). Dacă apar semne și simptome care sugerează reacții cutanate severe (de exemplu, erupții cutanate generalizate progresive, deseori însoțite de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor), administrarea Kisqali trebuie întreruptă imediat.

#### Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonita a fost raportată la administrarea Kisqali. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptome pulmonare care să indice BPI/pneumonită, care pot include hipoxie, tuse și dispnee, și modificările dozelor trebuie efectuate conform Tabelului 5 (vezi pct. 4.2).

În funcție de severitatea BPI/pneumonitei, care poate fi letală, Kisqali poate necesita întreruperea administrării dozei, reducerea sau oprirea definitivă a acesteia, conform Tabelului 5 (vezi pct. 4.2).

### Creșterea creatininemiei

Ribociclib poate determina creșterea valorilor creatininemiei, fiind un inhibitor al transportorilor renali de cationi organici 2 (OCT2) și al proteinei 1 de eflux multimedament și toxine (MATE1), care sunt implicate în secreția activă a creatininei în tubulii proximali (vezi pct. 4.5). În cazul creșterii creatininemiei în timpul tratamentului, se recomandă efectuarea unei evaluări ulterioare a funcției renale pentru a se exclude insuficiența renală.

### Substraturi ale CYP3A4

Ribociclib este un inhibitor potent al CYP3A4 la doza de 600 mg și un inhibitor moderat al CYP3A4 la doza de 400 mg. Astfel, ribociclib poate interacționa cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale substraturilor CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente a substraturilor sensibile CYP3A4, cu indice terapeutic îngust, și trebuie consultat RCP-ul celui alt medicament, pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4.

### Insuficiență renală

Se estimează că o doză recomandată inițială de 200 mg la pacienți cu insuficiență renală severă va determina o expunere cu 45% mai mică decât doza standard inițială de 600 mg la pacienți cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic cu funcție renală normală. Eficacitatea pentru această doză inițială nu a fost studiată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, cu monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2).

### Femei la vârsta fertilă

Trebuie să se recomande femeilor la vârsta fertilă să utilizeze o metodă eficace de contracepție în timp ce urmează tratament cu Kisqali și timp de minimum 21 zile de la ultima doză (vezi pct. 4.6).

### Lecitină din soia

Kisqali conține lecitină din soia. Pacienții cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze Kisqali (vezi pct. 4.3).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatice ale ribociclib

Ribociclib este metabolizat, în principal, de CYP3A4. Prin urmare, medicamentele care pot influența activitatea enzimei CYP3A4 pot modifica farmacocinetica ribociclib. Administrarea concomitentă a inhibitorului potent al CYP3A4 ritonavir (100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile), cu o doză unică de 400 mg de ribociclib, a crescut expunerea la ribociclib ( $ASC_{inf}$ ) și concentrația maximă ( $C_{max}$ ) la subiecți sănătoși de 3,2, respectiv 1,7 ori, comparativ cu o doză unică de 400 mg de ribociclib, administrată în monoterapie.  $C_{max}$  și  $ASC_{last}$  pentru LEQ803 (un metabolit major al ribociclib a reprezentat mai puțin de 10% din expunerea la substanța-mamă) au scăzut cu 96%, respectiv 98%. Fiziologic, simularea farmacocinetică (SFCE) cu administrare concomitentă de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) a estimat că, la starea de echilibru,  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24h}$  pentru ribociclib (400 mg o dată pe zi) au crescut de 1,5 și respectiv de 1,8 ori.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4, inclusiv și nu numai următoarele: claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, verapamil și voriconazol (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă a altor medicamente cu un potențial mai mic de inhibare a CYP3A4. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea reacțiilor adverse asociate ribociclib (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

În cazul în care administrarea concomitentă a Kisqali cu un inhibitor potent al CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Kisqali trebuie modificată conform informațiilor de la pct. 4.2. Totuși, nu există date clinice privind aceste ajustări ale dozei. Date fiind diferențele dintre pacienți, este posibil ca ajustarea dozei recomandate să nu fie optimă la toți pacienții, prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate ribociclib. În cazul toxicității induse de ribociclib, doza trebuie modificată sau tratamentul trebuie întrerupt până la dispariția toxicității (vezi pct. 4.2 și 5.2). Dacă se întrerupe definitiv administrarea inhibitorului potent, după trecerea unei perioade corespunzătoare de minimum 5 timpi de înjumătățire plasmatică ai inhibitorului CYP3A4 (a se vedea RCP privind inhibitorul CYP3A4 în cauză), trebuie reluată administrarea dozei de Kisqali utilizate anterior inițierii terapiei concomitente cu inhibitorul potent CYP3A4.

Simulările farmacocinetice fiziologice (SFCF) au sugerat faptul că, în cazul utilizării unei doze de 600 mg de ribociclib, administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 (eritromicină) poate crește  $C_{max}$  și ASC ale ribociclib la starea de echilibru, de 1,1, respectiv 1,1 ori. Simulările SFCF au sugerat faptul că un inhibitor moderat al CYP3A4 poate crește  $C_{max}$  și ASC ale ribociclib 400 mg la starea de echilibru de 1,1, respectiv 1,2 ori. În cazul utilizării unei doze de 200 mg o dată pe zi s-a anticipat a fi o creștere de 1,3, respectiv 1,5 ori  $C_{max}$  și ASC la starea de echilibru. Nu sunt necesare ajustări ale dozei de ribociclib la inițierea tratamentului concomitent cu inhibitori slabi sau moderați ai CYP3A4. Totuși, se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse asociate cu ribociclib.

Pacienților li se recomandă să evite consumul grepfruit sau suc de grepfruit. Acestea sunt cunoscute a inhiba enzimele citocromului CYP3A4 și pot crește expunerea la ribociclib.

#### Substanțe care pot scădea concentrațiile plasmatice ale ribociclib

Administrarea concomitentă a inductorului potent al CYP3A4 - rifampicină (600 mg zilnic, timp de 14 zile) cu o doză unică de ribociclib 600 mg a scăzut  $ASC_{inf}$  și  $C_{max}$  ale ribociclib cu 89%, respectiv 81%, comparativ cu o doză unică de 600 mg de ribociclib administrată în monoterapie la subiecți sănătoși. LEQ803  $C_{max}$  a crescut de 1,7 ori și  $ASC_{inf}$  a scăzut cu 27%. Utilizarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4 poate, prin urmare, să determine scăderea expunerii și, în consecință, un risc de ineficacitate. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, inclusiv și nu numai fenitoină, rifampicină, carbamazepină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă a altui medicament, care nu are sau are un potențial minim de a induce CYP3A4.

Nu a fost studiat efectul administrării concomitente a unui inductor moderat al CYP3A4 asupra expunerii la ribociclib. Simulările farmacocinetice fiziologice (SFCF) sugerează faptul că administrarea concomitentă a unui inductor moderat al CYP3A4 (efavirenz) poate scădea  $C_{max}$  și ASC ale ribociclib, la starea de echilibru, cu 55%, respectiv 74% la o doză de ribociclib de 400 mg, și cu 52%, respectiv 71%, la o doză de ribociclib de 600 mg. Prin urmare, utilizarea concomitentă a inductorilor moderați ai CYP3A4 poate să determine o expunere scăzută și, deci, un risc de scădere a eficacității, mai ales la pacienții tratați cu ribociclib în doze de 400 mg sau 200 mg o dată pe zi.

#### Substanțe ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de Kisqali

Ribociclib este un inhibitor moderat până la potent al CYP3A4 și poate interacționa cu substraturi care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale medicamentului administrat concomitent.

Administrarea concomitentă a midazolam (substrat CYP3A4) cu doze repetate de Kisqali (400 mg) a crescut expunerea la midazolam cu 280% (3,80 ori) la subiecții sănătoși, comparativ cu administrarea midazolam în monoterapie. Simulările SFCF au sugerat faptul că se anticipează că Kisqali, administrat la o doză de 600 mg, va crește ASC a midazolamului de 5,2 ori. Prin urmare, în general, când ribociclib este administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie consultat RCP al celui alt medicament, pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4. Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente cu substraturi CYP3A4 sensibile, cu un indice

terapeutic îngust (vezi pct. 4.4). În cazul administrării concomitente cu un substrat sensibil CYP3A4 cu un indice terapeutic mic, inclusiv și nu numai alfentanil, ciclosporină, everolimus, fentanil, sirolimus și tacrolimus, poate fi necesară o scădere a dozei acestor medicamente, deoarece ribociclib poate crește expunerea la acestea.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a ribociclib cu următoarele substraturi CYP3A4: alfuzosin, amiodaronă, cisapridă, pimozidă, chinidină, ergotamină, dihidroergotamină, quetiapină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, midazolam, triazolam.

Administrarea concomitentă a cafeinei (substrat CYP1A2) cu doze repetate de Kisqali (400 mg) a crescut expunerea la cafeină cu 20% (1,20 ori) la subiecții sănătoși, comparativ cu administrarea cafeinei în monoterapie. La o doză relevantă din punct de vedere clinic de 600 mg, simulările care au utilizat modele SFCF au anticipat numai efecte inhibitorii slabe ale ribociclib asupra substraturilor CYP1A2 (creștere <2 ori a ASC).

Datele *in vitro* indică faptul că Kisqali nu are potențialul de a induce enzimele UGT sau enzimele CYP, și anume CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 prin intermediul CAR sau PXR. Prin urmare, este improbabil ca Kisqali să influențeze substraturile acestor enzime.

#### Substanțe care sunt substraturi ale transportorilor

Evaluările *in vitro* au indicat faptul că ribociclib are potențialul de a inhiba activitatea transportorilor P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 și BSEP. Se recomandă precauție și monitorizarea toxicității în timpul tratamentului concomitent cu substraturi sensibile ale acestor transportori, cu indice terapeutic îngust, inclusiv și nu numai digoxin, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină și metformin.

#### Interacțiuni între medicamente și alimente

Kisqali poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Medicamente care cresc pH-ul gastric

Ribociclib prezintă un grad crescut de solubilitate la pH de 4,5 sau mai mic și în medii biorelevante (la pH 5,0 și 6,5). Administrarea concomitentă a ribociclib cu medicamente care cresc pH-ul gastric nu a fost evaluată într-un studiu clinic; totuși, nu a fost observată modificarea absorbției ribociclib în analiza farmacocinetică populațională și analize de farmacocinetică necompartamentale.

#### Interacțiune medicament-medicament între ribociclib și letrozol

Datele dintr-un studiu clinic efectuat la pacienții cu cancer mamar și din analiza farmacocinetică populațională nu au indicat nicio interacțiune între ribociclib și letrozol după administrarea concomitentă a acestor medicamente.

#### Interacțiuni medicamentoase între ribociclib și anastrozol

Datele dintr-un studiu clinic la pacienți cu cancer mamar nu au indicat o interacțiune medicamentoasă relevantă clinic între ribociclib și anastrozol după administrarea concomitentă a acestor medicamente.

#### Interacțiuni medicamentoase între ribociclib și fulvestrant

Datele dintr-un studiu clinic la pacienți cu cancer mamar nu au indicat efecte clinic relevante ale fulvestrant asupra expunerii la ribociclib după administrarea concomitentă a acestor medicamente.

### Interacțiuni medicamentoase între ribociclib și tamoxifen

Datele dintr-un studiu clinic la pacienți cu cancer mamar au indicat faptul că expunerea la tamoxifen a crescut de aproximativ 2 ori după administrarea concomitentă a ribociclib și tamoxifen.

### Interacțiuni medicamentoase între ribociclib și contraceptive orale

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase între ribociclib și contraceptive orale (vezi pct. 4.6).

### Interacțiuni anticipate

#### *Medicamente antiaritmice și alte medicamente care pot prelungi intervalul QT*

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Kisqali cu medicamente cu un potențial cunoscut de a prelungi intervalul QT, cum sunt medicamente antiaritmice (inclusiv și nu numai amiodaronă, disopiramidă, procainamidă, chinidină și sotalol), și alte medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QT (inclusiv și nu numai clorochină, halofantrîn, claritromicină, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacina, bepridil, pimozidă și ondansetron administrat intravenos) (vezi pct. 4.4). De asemenea, nu se recomandă administrarea Kisqali în asociere cu tamoxifen (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Existența sarcinii trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu Kisqali.

Femeile aflate la vârsta fertilă care urmează tratament cu Kisqali trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (de exemplu, contracepție de tip dublă barieră) pe durata terapiei și timp de minimum 21 zile de la întreruperea tratamentului cu Kisqali.

### Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Pe baza datelor la animale, atunci când este administrat la o femeie gravidă, ribociclib poate afecta negativ fătul (vezi pct. 5.3). Kisqali nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ribociclib este prezent în laptele matern. Nu există date privind efectele ribociclib asupra sugarului sau efectele ribociclib asupra secreției de lapte. La șobolan, ribociclib și metabolii săi trec în laptele matern. Paciente care urmează tratament cu Kisqali nu trebuie să alăpteze timp de minimum 21 zile de la ultima doză.

### Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile privind efectele ribociclib asupra fertilității. Pe baza studiilor la animale, ribociclib poate afecta fertilitatea la bărbatul cu potențial fertil (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Kisqali poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să procedeze cu precauție când conduc vehicule sau folosesc utilaje în cazul în care prezintă fatigabilitate, amețea sau vertij în timpul tratamentului cu Kisqali (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

#### Cancer mamar în stadiu incipient

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RAM) (raportate cu o frecvență de  $\geq 20\%$ ) în setul de date pentru care frecvența Kisqali plus inhibitor de aromatază (IA) depășește frecvența pentru IA în monoterapie au fost neutropenie, infecții, greață, cefalee, oboseală, leucopenie și valori anormale ale testelor funcției hepatice.

Cele mai frecvente RAM de grad 3/4 (raportate cu o frecvență de  $\geq 2\%$ ) din setul de date pentru care frecvența Kisqali plus IA depășește frecvența pentru IA în monoterapie au fost neutropenie, valori anormale ale testelor funcției hepatice și leucopenie.

Reducerea dozei din cauza evenimentelor adverse, indiferent de cauzalitate, a avut loc la 22,8% dintre pacienții care au primit Kisqali plus IA în studiul clinic de fază 3. Întreruperea permanentă a fost raportată la 19,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Kisqali plus IA în studiul clinic de fază 3.

#### Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RAM) (raportate cu o frecvență de  $\geq 20\%$ ) în datele centralizate pentru care frecvența pentru Kisqali plus orice asociere depășește frecvența pentru placebo plus orice asociere au fost neutropenie, infecții, greață, fatigabilitate, diaree, leucopenie, vărsături, cefalee, constipație, alopecie, tuse, erupții cutanate tranzitorii, dorsalgie, anemie și valori anormale ale analizelor funcției hepatice.

Cele mai frecvente RAM de gradele 3/4 (raportate la o frecvență de  $> 2\%$ ) în datele centralizate pentru care frecvența Kisqali plus orice asociere depășește frecvența pentru placebo plus orice asociere au fost neutropenie, leucopenie, valori anormale ale analizelor funcției hepatice, limfopenie, infecții, dorsalgie, anemie, fatigabilitate, hipofosfatemie și vărsături.

Scăderea dozei cauzată de reacțiile adverse, indiferent de cauzalitate, a fost efectuată la 39,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Kisqali în studii clinice de fază 3, indiferent de asociere. Întreruperea definitivă a fost raportată la 8,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Kisqali și orice asociere în studiile clinice de fază 3.

### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

#### Cancer mamar în stadiu incipient

Evaluarea generală a siguranței Kisqali se bazează pe setul de date de la 2 525 pacienți cărora li s-a administrat Kisqali în asociere cu IA și care au fost incluși în studiul clinic, deschis, randomizat, de fază 3, NATALEE.

Durata mediană a expunerii la ribociclib în cadrul studiului a fost de 33,0 luni, 69,4% dintre pacienți fiind expuși timp de  $> 24$  luni și 42,8% dintre pacienți finalizând schema de tratament cu ribociclib timp de 36 luni.

#### Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic

Evaluarea generală a siguranței Kisqali se bazează pe baza de date centralizate de la 1 065 pacienți cărora li s-a administrat Kisqali în asociere cu terapie hormonală (N=582 în asociere cu un inhibitor de aromatază și N=483 în asociere cu fulvestrant) și care au fost incluși în studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, de fază 3, MONALEESA-2, MONALEESA-7 subgrupul IANS și MONALEESA-3.

Durata mediană de expunere la tratamentul studiat în datele centralizate provenite din studiile de fază 3 a fost de 19,2 luni, cu 61,7% pacienți expuși la  $\geq 12$  luni.

RAM din studiile clinice de fază 3 (Tabelul 7) la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic sunt enumerate în funcție de baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 7 Reacții adverse la medicament raportate în studiile clinice de fază 3 și în timpul experienței de după punerea pe piață**

| Frecvență                                                       | Pacienți cu cancer mamar în stadiu incipient, cărora li s-a administrat o doză inițială de 400 mg ribociclib | Pacienți cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, cărora li s-a administrat o doză inițială de 600 mg ribociclib |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecții și infestări</b>                                    |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | Infecții <sup>1</sup>                                                                                        | Infecții <sup>1</sup>                                                                                                     |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>                      |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | Neutropenie, leucopenie                                                                                      | Neutropenie, leucopenie, anemie, limfopenie                                                                               |
| Frecvente                                                       | Anemie, trombocitopenie, limfopenie                                                                          | Trombocitopenie, neutropenie febrilă                                                                                      |
| Mai puțin frecvente                                             | Neutropenie febrilă                                                                                          | -                                                                                                                         |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>                      |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | -                                                                                                            | Apetit alimentar scăzut                                                                                                   |
| Frecvente                                                       | Hipocalcemie, hipokaliemie, apetit alimentar scăzut                                                          | Hipocalcemie, hipokaliemie, hipofosfatemie                                                                                |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                          |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | Cefalee                                                                                                      | Cefalee, amețală                                                                                                          |
| Frecvente                                                       | Amețală                                                                                                      | Vertij                                                                                                                    |
| <b>Tulburări oculare</b>                                        |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Frecvente                                                       | -                                                                                                            | Hiperlacrimație, xeroftalmie                                                                                              |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                       |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Frecvente                                                       | -                                                                                                            | Sincopă                                                                                                                   |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>         |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | Tuse                                                                                                         | Dispnee, tuse                                                                                                             |
| Frecvente                                                       | Dispnee, boală pulmonară interstițială (BPI) / pneumonită                                                    | Boală pulmonară interstițială (BPI) / pneumonită                                                                          |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | Greață, diaree, constipație, durere abdominală <sup>2</sup>                                                  | Greață, diaree, vărsături, constipație, durere abdominală <sup>2</sup> , stomatită, dispepsie                             |
| Frecvente                                                       | Vărsături, stomatită <sup>3</sup>                                                                            | Disgeuzie                                                                                                                 |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                  |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Frecvente                                                       | Hepatotoxicitate <sup>4</sup>                                                                                | Hepatotoxicitate <sup>4</sup>                                                                                             |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | Alopecie                                                                                                     | Alopecie, erupție cutanată tranzitorie <sup>5</sup> , prurit                                                              |
| Frecvente                                                       | Erupție cutanată tranzitorie <sup>5</sup> , prurit                                                           | Xerodermie, eritem, vitiligo                                                                                              |
| Rare                                                            | -                                                                                                            | Eritem polimorf                                                                                                           |
| Cu frecvență necunoscută                                        | -                                                                                                            | Necroliză epidermică toxică (NET)                                                                                         |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> |                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Foarte frecvente                                                | -                                                                                                            | Dorsalgie                                                                                                                 |

| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                           |                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Foarte frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Fatigabilitate, astenie, febră cu valori mari                             | Fatigabilitate, edem periferic, febră cu valori mari, astenie             |
| Frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Edem periferic, durere orofaringiană                                      | Durere orofaringiană, xerostomie                                          |
| <b>Investigații diagnostice</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                           |                                                                           |
| Foarte frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Teste ale funcției hepatice anormale <sup>6</sup>                         | Teste ale funcției hepatice anormale <sup>6</sup>                         |
| Frecvente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Creatinină crescută în sânge, interval QT prelungit pe electrocardiogramă | Creatinină crescută în sânge, interval QT prelungit pe electrocardiogramă |
| <sup>1</sup> Infecții: infecții ale căilor urinare, infecții ale căilor respiratorii, gastroenterită, (numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), sepsis (<1% numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic).<br><sup>2</sup> Durere abdominală: durere abdominală, durere în partea superioară a abdomenului.<br><sup>3</sup> Stomatită pentru cancer mamar în stadiu incipient include: stomatită, mucozită.<br><sup>4</sup> Hepatotoxicitate: citoliză hepatică, afectare hepatocelulară (numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), afectare hepatică indusă de medicament (<1% la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), hepatotoxicitate, insuficiență hepatică (numai la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic), hepatită autoimună (caz unic la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și caz unic la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic).<br><sup>5</sup> Erupții cutanate tranzitorii: erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculo-papulare, erupții cutanate pruriginoase.<br><sup>6</sup> Teste ale funcției hepatice anormale: ALT crescut, AST crescut, bilirubină crescută în sânge. |                                                                           |                                                                           |

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Neutropenie

În studiul de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, neutropenia a fost cel mai frecvent raportată reacție adversă (62,5%) și o scădere de gradul 3 sau 4 a numărului de neutrofile (pe baza rezultatelor de laborator) a fost raportată la 45,1% dintre pacienții tratați cu Kisqali plus inhibitor de aromatază (IA).

Dintre pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, care au prezentat neutropenie de gradul 2, 3 sau 4, timpul median până la debut a fost de 0,6 luni, pentru pacienții care au prezentat un eveniment. Timpul median până la remisia de neutropeniei de grad  $\geq 3$  (până la normalizare sau grad  $<3$ ) a fost de 0,3 luni în brațul în care s-a administrat Kisqali plus IA după întreruperea și/sau reducerea tratamentului și/sau întreruperea tratamentului. Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,3% dintre pacienții expuși la Kisqali plus IA. Întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei a fost scăzută (1,1%) la pacienții cărora li s-a administrat Kisqali plus AI (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În studiile de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, neutropenia a fost reacția adversă cel mai frecvent raportată (75,4%). O scădere a numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 (pe baza datelor de laborator) a fost raportată la 62,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat Kisqali plus orice asociere în studii de fază 3.

La pacienții cu neutropenie de grad 2, 3 sau 4, cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, timpul median până la debut a fost de 17 zile pentru pacienții care au prezentat un eveniment. Timpul median până la revenirea de la gradul  $\geq 3$  (până la normalizare sau grad  $<3$ ) a fost de 12 zile în brațele de tratament în care s-a administrat Kisqali plus orice asociere, urmat de întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei și/sau întreruperea definitivă a tratamentului. Neutropenia febrilă a fost raportată la aproximativ 1,7% dintre pacienții expuși la Kisqali în studii de fază 3. Întreruperea definitivă a tratamentului cauzată de neutropenie a fost scăzută (0,8%) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Toți pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice episod febril.

### Toxicitate hepatobiliară

În studiile de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient și cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, au fost observate creșteri ale valorilor transaminazelor.

În studiul de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, evenimentele de toxicitate hepatobiliară au apărut la un procent mai mare de pacienți din brațul Kisqali plus IA față de brațul IA (26,4% față de 11,2%), cu mai multe reacții adverse de gradul 3/4 raportate la pacienții tratați cu Kisqali plus IA (8,6% față de 1,7%). Creșteri concomitente ale ALT sau AST de trei ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale și valori ale bilirubinei totale de două ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, cu valori normale ale fosfatazei alcaline, au apărut la 8 pacienți tratați cu Kisqali plus IA (la 6 pacienți valorile ALT sau AST au revenit la normal în decurs de 65 până la 303 zile după întreruperea tratamentului cu Kisqali).

Întreruperile dozei din cauza evenimentelor de toxicitate hepatobiliară au fost raportate la 12,4% dintre pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient tratați cu Kisqali plus IA, în principal, datorită creșterii ALT (10,1%) și/sau creșterii AST (6,8%). Ajustarea dozei din cauza evenimentelor de toxicitate hepatobiliară a fost raportată la 2,6% dintre pacienții tratați cu Kisqali plus IA, în principal, datorită creșterii ALT (1,9%) și/sau creșterii AST (0,6%). Întreruperea tratamentului cu Kisqali din cauza valorilor anormale ale funcției hepatice sau hepatotoxicității a apărut la 8,9%, respectiv, 0,1% dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În studiul clinic de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, 80,9% (165/204) dintre evenimentele de creștere a ALT sau AST de gradul 3 sau 4 au apărut în primele 6 luni de tratament. În rândul pacienților cu creștere a ALT/AST de gradul 3 sau 4, timpul median până la debut a fost de 2,8 luni pentru brațul în care s-au administrat Kisqali plus IA. Timpul median până la rezolvare (până la normalizare sau gradul  $\leq 2$ ) a fost de 0,7 luni în brațul în care s-a administrat Kisqali plus IA.

În studii clinice de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, evenimentele de toxicitate hepatobiliară au apărut la un procent mai mare de pacienți din brațele în care s-a administrat Kisqali plus orice asociere, comparativ cu brațul în care s-a administrat placebo plus orice asociere (27,3% față de 19,6%), cu mai multe reacții adverse de grad 3/4 raportate la pacienții tratați cu Kisqali plus orice asociere (13,2% față de 6,1%). Creșterile de gradul 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT (11,2% față de 1,7%) și ale valorilor serice ale AST (7,8% față de 2,1%) au fost raportate în brațele de tratament în care s-au administrat Kisqali și placebo. Creșterile concomitente ale valorilor serice ale ALT sau AST de trei ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale și bilirubinemie totală de două ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale, cu valori normale ale fosfatazei alcaline, în absența colestazei, au apărut la 6 pacienți (4 pacienți în Studiul A2301 [MONALEESA-2], ale căror valori au revenit la normal în 154 zile și 2 pacienți din Studiul F2301 [MONALEESA-3], ale căror valori au revenit la normal în 121, respectiv 532 zile, după întreruperea definitivă a Kisqali). Nu au existat astfel de cazuri raportate în Studiul E2301 (MONALEESA-7).

Întreruperi și/sau modificări ale dozelor cauzate de evenimentele de toxicitate hepatobiliară au fost raportate la 12,3% dintre pacienții tratați cu Kisqali plus orice asociere, cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, în principal, din cauza valorilor serice crescute ale ALT (7,9%) și/sau valorilor serice crescute ale AST (7,3%). Întreruperea definitivă a tratamentului cu Kisqali plus orice asociere din cauza valorilor anormale ale funcției hepatice sau hepatotoxicității au apărut la 2,4%, respectiv 0,3% dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În studiile clinice de fază 3, la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, 70,9% (90/127) de evenimente de grad 3 sau 4 de creștere a valorilor serice ale ALT sau AST au avut loc în primele 6 luni de tratament. În rândul pacienților care au prezentat creșteri de grad 3 sau 4 ale valorilor serice ale ALT/AST, timpul median până la debut a fost de 92 zile pentru brațele de tratament Kisqali plus orice asociere. Timpul median până la revenire (la normalizare sau grad  $\leq 2$ ) a fost de 21 zile în brațele în care s-a administrat Kisqali plus orice asociere.

### Prelungirea intervalului QT

În studiul de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, 5,3% dintre pacienții din brațul Kisqali plus IA și 1,4% dintre pacienții din brațul în care s-a administrat IA în monoterapie au raportat evenimente de prelungire a intervalului QT. În brațul Kisqali plus IA, evenimentele de prelungire a intervalului QT au fost prezentate, în principal, prin prelungirea intervalului QT la EKG (4,3%), care a fost singura reacție adversă confirmată asociată cu Kisqali. Întreruperile dozei din cauza intervalului QT prelungit la EKG și a sincopelor au fost raportate la 1,1% dintre pacienții tratați cu Kisqali. Ajustarea dozei din cauza intervalului QT în EKG prelungit a fost raportată la 0,1% dintre pacienții tratați cu Kisqali.

O analiză centrală a datelor EKG a arătat 10 pacienți (0,4%) și 4 pacienți (0,2%) cu cel puțin un interval QTcF post moment inițial >480 msec pentru brațul Kisqali plus IA, respectiv brațul IA în monoterapie. În rândul pacienților care au prezentat o prelungire a intervalului QTcF de >480 msec în brațul Kisqali plus IA, timpul median până la debut a fost de 15 zile și aceste modificări au fost reversibile la întreruperea administrării dozei și/sau ajustarea dozei. Intervalul QTcF >60 msec a fost observat la 19 pacienți (0,8%) din brațul Kisqali plus IA, iar intervalul QTcF post moment inițial >500 msec a fost observat la 3 pacienți (0,1%) în brațul Kisqali plus IA.

În studiul E2301 (MONALEESA-7) la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, creșterea medie observată a QTcF față de valoarea inițială a fost de aproximativ cu 10 msec mai mare în subgrupul în care s-a administrat tamoxifen plus placebo comparativ cu subgrupul în care s-a administrat IANS plus placebo, sugerând faptul că tamoxifen în monoterapie a avut un efect de prelungire a intervalului QTcF care poate contribui la valorile QTcF observate în grupul în care s-a administrat Kisqali plus tamoxifen. În brațul în care s-a administrat placebo, a avut loc o creștere a intervalului QTcF de >60 msec față de valoarea inițială la 6/90 (6,7%) pacienți care au administrat tamoxifen și la niciunul dintre pacienții care au administrat un IANS (vezi pct. 5.2). A fost observată o creștere a intervalului QTcF de >60 msec față de valoarea inițială la 14/87 (16,1%) pacienți care au administrat Kisqali plus tamoxifen și la 18/245 (7,3%) pacienți care au administrat Kisqali plus un IANS. Nu se recomandă administrarea Kisqali în asociere cu tamoxifen (vezi pct. 5.1).

În studiile clinice de fază 3, 9,3% dintre pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic din brațele de tratament în care s-a administrat Kisqali plus un inhibitor de aromatază sau fulvestrant și 3,5% dintre pacienții din brațele de tratament în care s-a administrat placebo plus un inhibitor de aromatază sau fulvestrant au prezentat minimum un eveniment de prelungire a intervalului QT (inclusiv prelungirea intervalului QT evidențiată pe EKG și sincopă). Revizuirea datelor EKG (media valorilor triple) a evidențiat faptul că 15 pacienți (1,4%) au prezentat o valoare QTcF >500 msec post-momentul inițial și 61 pacienți (5,8%) au prezentat o creștere >60 msec față de valoarea inițială a intervalelor QTcF. Nu au existat cazuri raportate de torsada vârfulor. Întreruperi/ajustări ale dozelor au fost raportate la 2,9% dintre pacienții tratați cu Kisqali plus un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, din cauza intervalului QT prelungit pe electrocardiogramă și sincopă.

Analiza a datelor EKG a evidențiat 55 pacienți (5,2%) și 12 pacienți (1,5%) cu minimum un interval QTcF >480 msec post-valoarea inițială pentru brațele de tratament Kisqali plus un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, respectiv brațele de tratament în care s-a administrat placebo plus un inhibitor de aromatază sau fulvestrant. În rândul pacienților care au prezentat o prelungire a intervalului QTcF >480 msec, timpul median până la debut a fost de 15 zile indiferent de asociere, iar aceste modificări au fost reversibile la întreruperea și/sau reducerea dozelor (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

### Pacienți cu insuficiență renală

În studiul clinic de fază 3 la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, 983 pacienți cu insuficiență renală ușoară și 71 pacienți cu insuficiență renală moderată au fost tratați cu ribociclib. Nu a fost înrolat niciun pacient cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.1).

În trei studii pivot, au fost tratați cu ribociclib 341 pacienți cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, cu insuficiență renală ușoară și 97 pacienți cu insuficiență renală moderată. Nu a fost înrolat niciun pacient cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.1). A existat o corelație între gradul insuficienței renale la momentul inițial și valorile creatininemiei în timpul tratamentului. Au fost

observate incidențe ușor crescute ale prelungirii intervalului QT și trombocitopeniei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Pentru recomandări privind monitorizarea și ajustarea dozelor în cazul acestor toxicități, vă rugăm să citiți pct. 4.2. și 4.4.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Există numai o experiență limitată privind cazuri raportate de supradozaj cu Kisqali. În caz de supradozaj, pot apărea simptome precum greață și vărsături. În plus, poate apărea toxicitate hematologică (de exemplu, neutropenie, trombocitopenie) și o posibilă prelungire a intervalului QTc. În toate cazurile de supradozaj, trebuie inițiată asistență generală de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EF02

#### Mecanism de acțiune

Ribociclib este un inhibitor selectiv al kinazelor ciclin-dependente 4 și 6 (CDK), cu valori ale concentrației maxime inhibitorii 50% (CI<sub>50</sub>) de 0,01 (4,3 ng/ml), respectiv 0,039 μM (16,9 ng/ml) în studii biochimice. Aceste kinaze sunt activate la legarea la D-ciclina și joacă un rol crucial în căile de semnalizare care duc la progresia și proliferarea celulară. Complexul ciclina D-CDK4/6 reglează progresia ciclului celular prin fosforilarea proteinei retinoblastom (pRb).

*In vitro*, ribociclib a scăzut fosforilarea pRb, determinând oprirea în faza G1 a ciclului celular, reducerea proliferării celulare și un fenotip senescent în modelele derivate ale cancerului mamar. *In vivo*, tratamentul cu substanță activă unică, ribociclib, a determinat regresia tumorii, care s-a corelat cu inhibarea fosforilării pRb.

Studiile *in vivo* pe modele xenogrefe de cancer mamar, cu receptori hormonali pozitivi de estrogen, derivate de la pacienți, în cadrul cărora s-au utilizat combinații de ribociclib și antiestrogeni (și anume, letrozol), au demonstrat inhibarea superioară a creșterii tumorii, cu regresie susținută a tumorii și întârzierea reluării creșterii tumorale după întreruperea administrării dozei, comparativ cu administrarea fiecărei substanțe în monoterapie. Atunci când se administrează pacienților, ribociclib poate fi, de asemenea, imunomodulator, scăzând nivelurile celulelor T reglatoare și nivelurile relative ale celulelor T CD3<sup>+</sup>. Suplimentar, activitatea antitumorală *in vivo* a ribociclib în asociere cu fulvestrant a fost evaluată la șoarece imunocompromis, purtător de xenogrefe de cancer mamar uman ZR751 ER<sup>+</sup>. Asocierea cu fulvestrant a determinat o inhibare completă a creșterii tumorale.

La testarea într-o serie de linii celulare de cancer mamar, cu status ER cunoscut, ribociclib s-a dovedit mai eficient în liniile celulare de cancer mamar ER<sup>+</sup> decât în cele ER<sup>-</sup>. În modelele preclinice testate până în prezent, a fost necesar un pRb intact pentru activitatea ribociclib.

#### Electrofiziologie cardiacă

Au fost efectuate EKG triple, în serie, după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru, pentru a evalua efectul ribociclib asupra intervalului QTc, la pacienții cu cancer în stadiu avansat. O analiză farmacocinetică-farmacodinamică a inclus un total de 997 pacienți tratați cu ribociclib, cu doze

de la 50 la 1 200 mg. Analiza a sugerat faptul că ribociclib determină creșteri ale intervalului QTc în funcție de concentrația plasmatică.

La pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, modificarea medie estimată a QTcF față de valoarea inițială pentru 600 mg Kisqali în asociere cu IANS sau fulvestrant a fost de 22,0 msec (ÎI 90%: 20,56, 23,44), respectiv 23,7 msec (ÎI 90%: 22,31, 25,08), la  $C_{max}$  medie geometrică observată la starea de echilibru comparativ cu 34,7 msec (ÎI 90%: 31,64, 37,78) în asociere cu tamoxifen (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient există o creștere similară dependentă de concentrație a intervalului QTc. Modificarea medie QTcF estimată față de valoarea inițială este estimată a fi mai mică la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, tratați cu Kisqali 400 mg comparativ cu pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, tratați cu Kisqali 600 mg.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Cancer mamar în stadiu incipient

##### Studiul CLEE011O12301C (NATALEE)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, deschis, multicentric, în tratamentul femeilor aflate în pre/postmenopauză și al bărbaților cu cancer mamar în stadiu incipient, cu RH pozitivi, HER2 negativ, în stadiul anatomic II sau III, indiferent de statusul ganglionar, cu risc crescut de recurență în asociere cu un inhibitor de aromatază (IA, letrozol sau anastrozol) versus IA în monoterapie, care a avut:

- stadializare anatomică de grupă IIB-III sau
- stadializare anatomică de grupă IIA care a fost:
  - pozitivă, cu ganglioni prezenți,
  - negativă, fără ganglioni prezenți, cu:
    - grad histologic 3 sau
    - grad histologic 2, cu oricare dintre următoarele criterii prezente:
      - Ki67  $\geq 20\%$
      - risc înalt la testul de semnătură genetică

Femeilor la premenopauză, și bărbaților, li s-a administrat de asemenea goserelin. Aplicând criteriile TNM, NATALEE a inclus pacienți cu orice invazie a ganglionilor limfatici (excluzând invazia ganglionară microscopică) sau, dacă nu există nicio invazie ganglionară, fie cu dimensiunea tumorii de  $>5$  cm, fie cu dimensiunea tumorii de 2-5 cm, fie de grad 2 (și risc genomic înalt sau Ki67  $\geq 20\%$ ), fie de grad 3.

În total 5 101 pacienți, inclusiv 20 pacienți de sex masculin, au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi tratament cu Kisqali 400 mg și IA (n=2 549) sau IA în monoterapie (n=2 552). Randomizarea pentru administrarea tratamentului a fost stratificată în funcție de stadiul anatomic (grupul II [n=2 154 (42,2%)] față de grupul III [n=2 947 (57,8%)]), tratamentul anterior (chimioterapie neoadjuvantă/adjuvantă Da [n=4 432 (86,9%)] versus Nu [n=669 (13,1%)]), status menopauzal (femei în premenopauză și bărbați [n=2 253 (44,2%)] comparativ cu femeile în postmenopauză [n=2 848 (55,8%)] și regiune (America de Nord/Europa de Vest/Oceania [n=3 128 (61,3%)] versus restul lumii [n=1 973 (38,7%)]). Kisqali a fost administrat pe cale orală în doză de 400 mg, o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament în asociere cu letrozol 2,5 mg sau anastrozol 1 mg, administrat pe cale orală, o dată pe zi, timp de 28 zile. Goserelin a fost administrat în doză de 3,6 mg sub formă de implant subcutanat injectabil, administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 zile. Tratamentul cu Kisqali a continuat până la finalizarea tratamentului cu durată de 3 ani de la data randomizării (aproximativ 39 cicluri).

Pacienții înrolați în acest studiu au avut o vârstă mediană de 52 ani (interval între 24 și 90). 15,2% dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 123 pacienți (2,4%) cu vârsta de 75 ani și peste. Pacienții incluși au fost de rasă caucaziană (73,4%), de rasă galbenă (13,2%) și de rasă neagră (sau Afro-American, 1,7%). Toți pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. În total, 88,2% dintre pacienți au administrat chimioterapie în tratamentul neoadjuvant sau adjuvant și 71,6%

au administrat terapie endocrină în tratamentul neoadjuvant sau adjuvant în decurs de 12 luni înainte de intrarea în studiu.

Criteriul final principal de evaluare pentru studiu a fost supraviețuirea fără boală invazivă (iDFS), definită ca timpul de la randomizare până la prima apariție a: recurenței mamare invazive locale, recurenței invazive regionale, recurenței la distanță, deces (orice cauză), cancer mamar invaziv contralateral sau al doilea cancer primar invaziv non-mamar (cu excepția carcinoamelor bazale și scuamoase ale pielii).

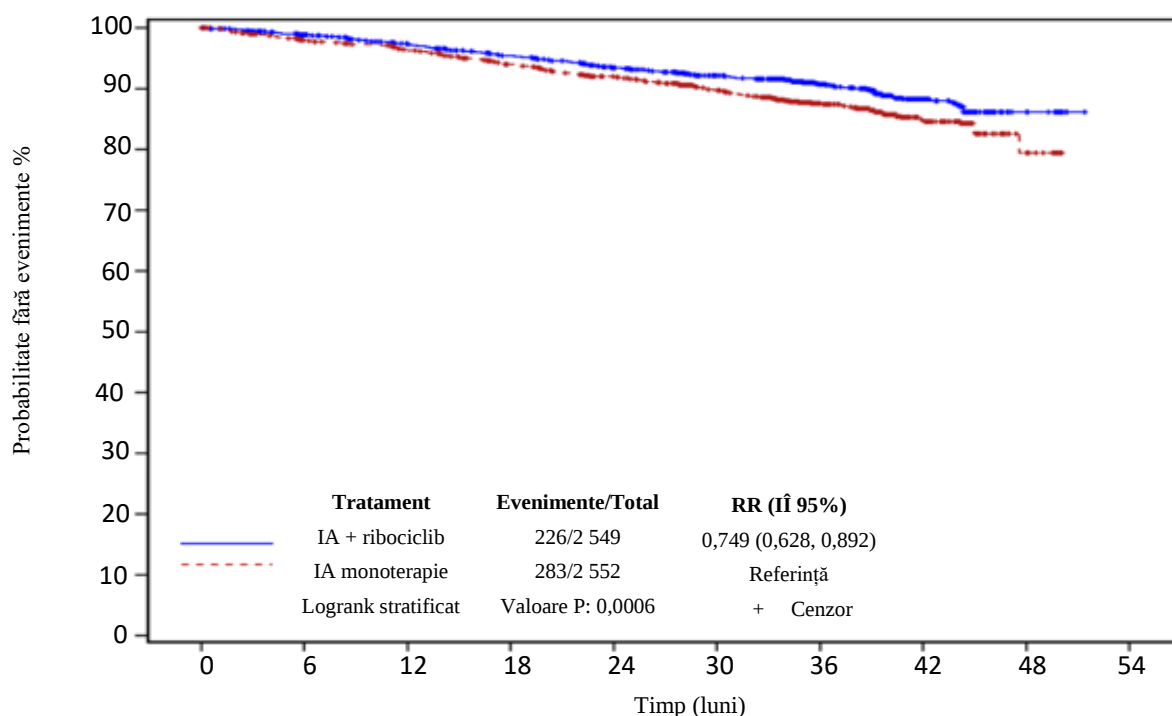
Criteriul final principal de evaluare a studiului a fost îndeplinit la analiza primară (centralizare la 11 ianuarie 2023). O îmbunătățire semnificativă statistic a iDFS (RR: 0,748, Î 95%: 0,618, 0,906; testul log-rank stratificat unilateral cu valoarea p 0,0014) a fost demonstrată la pacienții cărora li s-a administrat Kisqali plus IA în comparație cu IA în monoterapie. Rezultate similare au fost observate între subgrupuri în funcție de stadializarea anatomică, menopauză, regiune anatomică, status ganglionar, vârstă, rasă, și chimioterapie anterioară adjuvantă/neoadjuvantă sau terapii hormonale.

Datele dintr-o analiză suplimentară (centralizare la 21 iulie 2023) sunt rezumate în Tabelul 8, curba Kaplan-Meier pentru iDFS fiind prezentată în Figura 1. Durata mediană a tratamentului în momentul analizei finale a iDFS a fost de aproximativ 30 luni, timpul median de urmărire pentru iDFS fiind de 33,3 luni în cele două brațe de studiu. Supraviețuirea generală (SG) rămâne imatură. În total, 172 pacienți (3,5%) au decedat (83/2 525 în brațul de tratament cu ribociclib față de 89/2 442 în brațul de tratament cu IA în monoterapie, RR 0,892, Î 95%: 0,661, 1,203).

**Tabelul 8 NATALEE – Rezultate privind eficacitatea (iDFS) pe baza evaluării investigatorului (FAS) (centralizare 21 iulie 2023)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Kisqali plus IA*</b><br>N=2 549 | <b>IA</b><br>N=2 552 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| <b>Supraviețuire fără boală invazivă (iDFS<sup>a</sup>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                    |                      |
| Număr de pacienți cu un eveniment (n, %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 226 (8,9%)                         | 283 (11,1%)          |
| Risc relativ (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,749 (0,628, 0,892)               |                      |
| Valoare p <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,0006                             |                      |
| iDFS la 36 luni (%; Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 90,7 (89,3, 91,8)                  | 87,6 (86,1, 88,9)    |
| ÎÎ=interval de încredere; N=număr de pacienți.<br><sup>a</sup> iDFS definit ca intervalul de timp de la randomizare până la prima apariție a: recurenței mamare invazive locale, recurenței invazive regionale, recurenței la distanță, deces (de orice cauză), cancer mamar invaziv contralateral sau al doilea cancer primar invaziv non-mamar (cu excepția carcinoamelor bazale și scuamoase ale pielii).<br><sup>b</sup> valoarea p nominală se obține din testul log-rank stratificat unilateral<br>* Letrozol sau anastrozol |                                    |                      |

**Figura 1 NATALEE – Grafic Kaplan-Meier privind iDFS pe baza evaluării investigatorului (centralizare 21 iulie 2023)**



|                 |       |       |       |       |       |       |       |     |    |   |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|----|---|
| IA + ribociclib | 2 549 | 2 350 | 2 273 | 2 204 | 2 100 | 1 694 | 1 111 | 368 | 21 | 0 |
| IA monoterapie  | 2 552 | 2 241 | 2 169 | 2 080 | 1 975 | 1 597 | 1 067 | 354 | 26 | 0 |

IA = inhibitor de aromatază (letrozol sau anastrozol)  
Valoare P din testul log-rank stratificat este unilaterală.

Au existat 204 (8,0%) evenimente de supraviețuire fără boală la distanță (DDFS) în brațul Kisqali plus IA, comparativ cu 256 (10%) evenimente în brațul IA în monoterapie (RR: 0,749, Î 95%: 0,623, 0,900).

### Cancer mamar în stadiu avansat

#### Studiul CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, în tratarea femeilor cu cancer mamar în stadiu avansat, aflate în post-menopauză, cu receptori hormonal pozitivi și cu HER2 negativ, care nu au utilizat tratament anterior pentru boala în stadiu avansat, în asociere cu letrozol, comparativ cu letrozol în monoterapie.

Un total de 668 pacienți a fost randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Kisqali 600 mg și letrozol (n=334), fie placebo și letrozol (n=334), cu stratificare în funcție de prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare (Da [n=292 (44%)] față de Nu [n=376 (56%)]). Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele de tratament. Kisqali a fost administrat oral, la o doză de 600 mg zilnic, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile de pauză, în asociere cu letrozol 2,5 mg o dată pe zi, timp de 28 zile. Pacienților nu li s-a permis să treacă de la placebo la Kisqali pe durata studiului sau după progresia bolii.

Pacienții înrolați în acest studiu au avut o vârstă mediană de 62 ani (de la 23 la 91 ani). 44,2% pacienți au avut vârsta de 65 ani și peste această vârstă, incluzând 69 pacienți cu vârsta peste 75 ani. În funcție de rasă, pacienții incluși au fost caucazieni (82,2%), asiatici (7,6%) și aparținând rasei negre (2,5%). Toți pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. În brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali, la 46,6% dintre pacienți se administrase chimioterapie în schemă neoadjuvantă sau adjuvantă și la 51,3% dintre pacienți se administrase terapie antihormonală în schemă neoadjuvantă sau adjuvantă înainte de înrolarea în studiu. La 34,1% dintre pacienți nu se administrase anterior o terapie. 22,0% dintre pacienți prezentau numai boală la nivel osos și 58,8% dintre pacienți prezentau boală la nivel visceral. În cazul pacienților care au urmat în prealabil tratament (neo)adjuvant cu

anastrozol sau letrozol, pentru includere, a fost necesară finalizarea acestui tratament cu minimum 12 luni înainte de randomizarea pentru studiu.

#### *Analiză primară*

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost atins la analiza intermediară planificată, efectuată după observarea a 80% dintre evenimentele țintite de supraviețuire fără progresia bolii (SFP), utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST v1.1), pe baza evaluării investigatorului la populația totală (toți pacienții randomizați), și confirmate de o evaluare radiologică centrală, independentă, în regim orb.

Rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă a SFP la pacienții cărora li s-a administrat Kisqali plus letrozol, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo plus letrozol în setul complet de analiză (risc relativ de 0,556, ÎI 95%: 0,429, 0,720, valoare p la testul log-rank unilateral stratificat 0,00000329), cu efect semnificativ din punct de vedere clinic al tratamentului.

Status-ul global al stării de sănătate/datele privind calitatea vieții (QoL) nu au evidențiat o diferență relevantă între brațul în care s-a administrat Kisqali plus letrozol și brațul în care s-a administrat placebo plus letrozol.

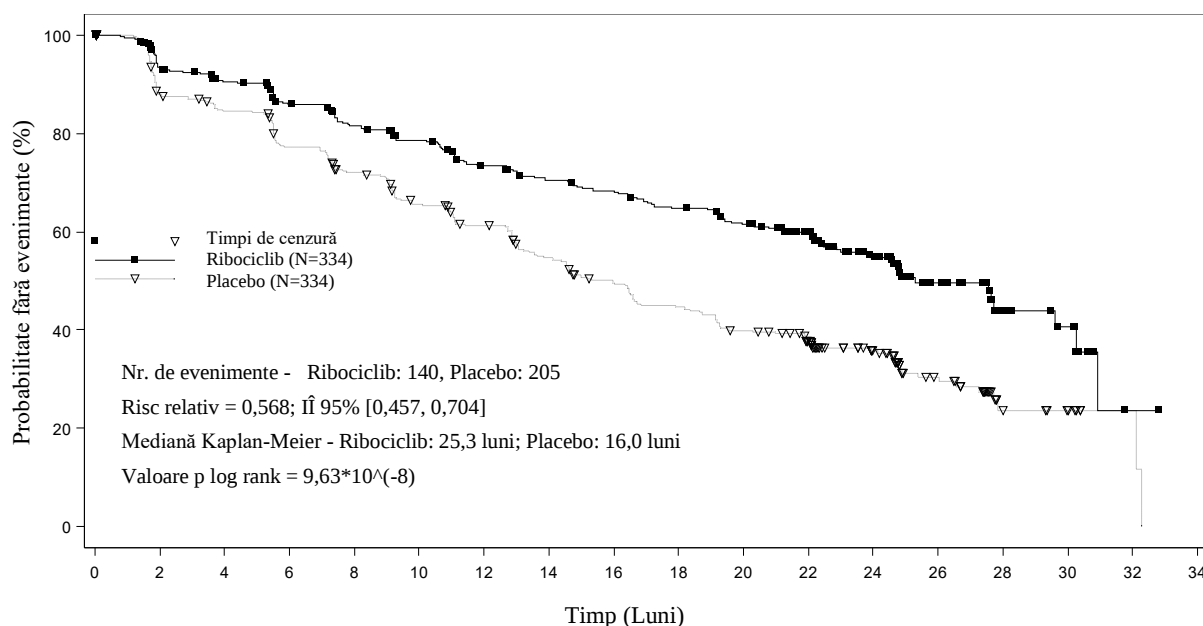
O actualizare a datelor privind eficacitatea (data centralizării 02 ianuarie 2017) este furnizată în Tabelele 9 și 10.

SFP mediană a fost de 25,3 luni (ÎI 95%: 23,0, 30,3) pentru pacienții tratați cu ribociclib plus letrozol și de 16,0 luni (ÎI 95%: 13,4, 18,2) pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo plus letrozol. S-a estimat că la 54,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat ribociclib plus letrozol nu a avut loc progresia bolii la 24 luni, comparativ cu 35,9% dintre pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus letrozol.

**Tabelul 9 MONALEESA-2 - Rezultate privind eficacitatea (SFP) pe baza evaluării radiologice efectuată de investigator (data centralizării datelor 02 ianuarie 2017)**

|                                                                                   | Analiză actualizată            |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                   | Kisqali plus letrozol<br>N=334 | Placebo plus letrozol<br>N=334 |
| Supraviețuirea fără progresie a bolii                                             |                                |                                |
| SFP mediană [luni] (ÎÎ 95%)                                                       | 25,3 (23,0, 30,3)              | 16,0 (13,4, 18,2)              |
| Risc relativ (ÎÎ 95%)                                                             | 0,568 (0,457, 0,704)           |                                |
| valoare p <sup>a</sup>                                                            | 9,63×10 <sup>-8</sup>          |                                |
| ÎÎ=interval de încredere; N=număr de pacienți                                     |                                |                                |
| <sup>a</sup> valoarea p este obținută din testul log-rank stratificat unilateral. |                                |                                |

**Figura 2 MONALEESA-2 - Grafic Kaplan-Meier privind SFP pe baza evaluării investigatorului la data centralizării 02 ianuarie 2017**



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

A fost efectuată o serie de analize privind SFP la grupurile prespecificate, pe baza factorilor de prognostic și caracteristicile inițiale, pentru a evalua consistența internă a efectului tratamentului. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului de tratament în care s-a administrat Kisqali plus letrozol, la toate subgrupurile de pacienți în funcție de vârstă, rasă, chimioterapie anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă sau terapii hormonale, afectare hepatică și/sau pulmonară și boală cu metastazare exclusiv la nivel osos. Acest lucru a fost evident la pacienții cu metastaze hepatice și/sau pulmonare (RR de 0,561 [Î 95%: 0,424, 0,743], supraviețuirea mediană fără progresia bolii [mSFP] fiind de 24,8 luni pentru grupul de tratament cu Kisqali plus letrozol, comparativ cu 13,4 luni pentru grupul de tratament cu letrozol administrat în monoterapie sau pentru grupul de pacienți fără metastaze hepatice și/sau pulmonare (RR de 0,597 [Î 95%: 0,426, 0,837], mSFP 27,6 luni comparativ cu 18,2 luni).

Rezultatele actualizate pentru răspunsul global și ratele de beneficii clinice sunt prezentate în Tabelul 10.

**Tabelul 10 MONALEESA-2 - Rezultate privind eficacitatea (RRG, RBC) pe baza evaluării investigatorului (data centralizării 02 ianuarie 2017)**

| Analiză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kisqali plus letrozol<br>(%, ÎÎ 95%) | Placebo plus letrozol<br>(%, ÎÎ 95%) | valoare p <sup>c</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| <b>Set complet de analiză</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>N=334</b>                         | <b>N=334</b>                         |                        |
| <b>Rata răspunsului general<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 42,5 (37,2, 47,8)                    | 28,7 (23,9, 33,6)                    | $9,18 \times 10^{-5}$  |
| <b>Rata beneficiului clinic<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 79,9 (75,6, 84,2)                    | 73,1 (68,3, 77,8)                    | 0,018                  |
| <b>Pacienți cu boală măsurabilă</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>n=257</b>                         | <b>n=245</b>                         |                        |
| <b>Rata răspunsului general<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 54,5 (48,4, 60,6)                    | 38,8 (32,7, 44,9)                    | $2,54 \times 10^{-4}$  |
| <b>Rata beneficiului clinic<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 80,2 (75,3, 85,0)                    | 71,8 (66,2, 77,5)                    | 0,018                  |
| <sup>a</sup> RRG: Rată răspunsului general = procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial<br><sup>b</sup> RBC: Rata beneficiului clinic = procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial (+ boală stabilă sau răspuns non-complet/Boală non-progresivă $\geq 24$ luni)<br><sup>c</sup> valorile p sunt obținute prin testul chi pătrat unilateral Cochran-Mantel-Haenszel |                                      |                                      |                        |

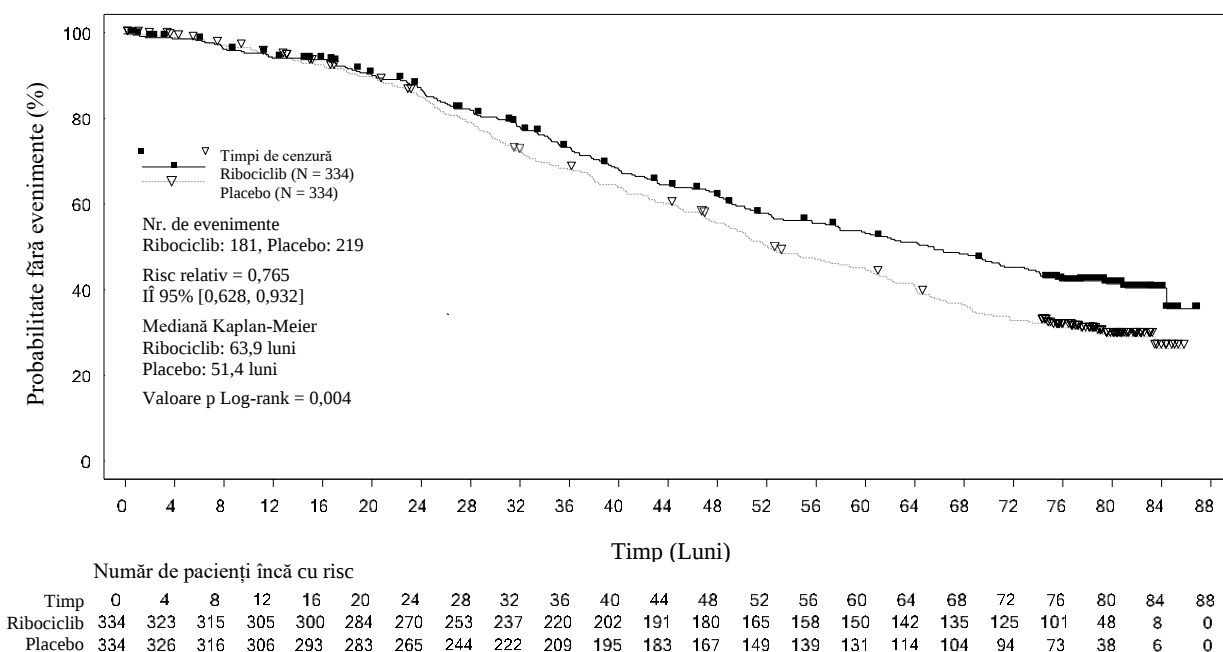
*Analiza finală a SG*

Rezultatele din această analiză finală a SG la populația generală a studiului sunt furnizate în Tabelul 11 și Figura 3.

**Tabelul 11 MONALEESA-2 – Rezultate privind eficacitatea (SG) (data centralizării 10 iunie 2021)**

| Supraviețuirea generală, populația generală a studiului                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kisqali plus letrozol<br>N=334 | Placebo plus letrozol<br>N=334 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Număr de evenimente – n [%]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 181 (54,2)                     | 219 (65,6)                     |
| SG mediană [luni] (ÎÎ 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 63,9 (52,4, 71,0)              | 51,4 (47,2, 59,7)              |
| Risc relativ <sup>a</sup> (ÎÎ 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,765 (0,628, 0,932)           |                                |
| Valoare p <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,004                          |                                |
| SG fără evenimente, (%) (ÎÎ 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                |                                |
| 24 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 86,6 (82,3, 89,9)              | 85,0 (80,5, 88,4)              |
| 60 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 52,3 (46,5, 57,7)              | 43,9 (38,3, 49,4)              |
| 72 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 44,2 (38,5, 49,8)              | 32,0 (26,8, 37,3)              |
| ÎÎ=interval de încredere<br><sup>a</sup> Riscul relativ este obținut din modelul stratificat Cox PH.<br><sup>b</sup> valoarea p este obținută din testul unilateral log rank ( $p < 0,0219$ pentru a susține eficacitate superioară). Stratificarea efectuată în funcție de prezența metastazelor pulmonare și/sau hepatice conform IRT. |                                |                                |

**Figura 3 MONALEESA-2 - Grafic Kaplan-Meier privind SG la populația generală (data 10 iunie 2021)**



Testul Log-rank și modelul Cox PH sunt stratificate în funcție de metastazele hepatice și/sau pulmonare conform IRT.

Valoarea P unilaterală este obținută din testul log rank.

#### Studiul CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, în tratamentul femeilor aflate la premenopauză și perimenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu receptori hormonali pozitivi și fără HER2, în asocieră cu un IANS sau tamoxifen plus goserelin versus placebo în asocieră cu un IANS sau tamoxifen plus goserelin. Pacienții din studiul MONALEESA-7 nu administraseră tratament hormonal anterior în contextul cancerului mamar în stadiu avansat.

Un total de 672 pacienți au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a administra fie Kisqali 600 mg plus IANS/tamoxifen plus goserelin (n=335), fie placebo plus IANS/tamoxifen plus goserelin (n=337), stratificați în funcție de prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare (Da [n=344 (51,2%)] versus Nu [n=328 (48,8%)]), chimioterapie anterioară pentru boală avansată (Da [n=120 (17,9%)] versus No [n=552 (82,1%)] și medicamentul partener din combinația hormonală (IANS și goserelin [n=493 (73,4%)] versus tamoxifen și goserelin [n=179 (26,6%)]). Informațiile demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele de studiu. Kisqali a fost administrat oral, la o doză de 600 mg zilnic, timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile, în asocieră cu IANS (letrozol 2,5 mg sau anastrozol 1 mg) sau tamoxifen (20 mg) administrat oral, o dată pe zi, timp de 28 zile, și goserelin (3,6 mg) administrat subcutanat, la interval de 28 zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienților nu li s-a permis să treacă de la placebo la Kisqali pe durata studiului sau după progresia bolii. De asemenea, nu s-a permis schimbarea medicamentelor partener din combinația hormonală.

Pacienții înrolați în acest studiu au avut o vârstă mediană de 44 ani (interval 25 - 58) și 27,7% dintre pacienți au avut o vârstă de sub 40 ani. Cei mai mulți dintre pacienții incluși au fost de rasă caucaziană (57,7%), asiatică (29,5%) sau neagră (2,8%) și aproape toți pacienții (99,0%) au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1. Anterior intrării în studiu, dintre acești 672 pacienți, 14% administraseră anterior chimioterapie pentru boala metastatică, 32,6% dintre pacienți administraseră anterior chimioterapie în context adjuvant și 18,0% în context neoadjuvant; 39,6% administraseră terapie hormonală în context adjuvant și 0,7% în context neoadjuvant. În studiul E2301, 40,2% dintre

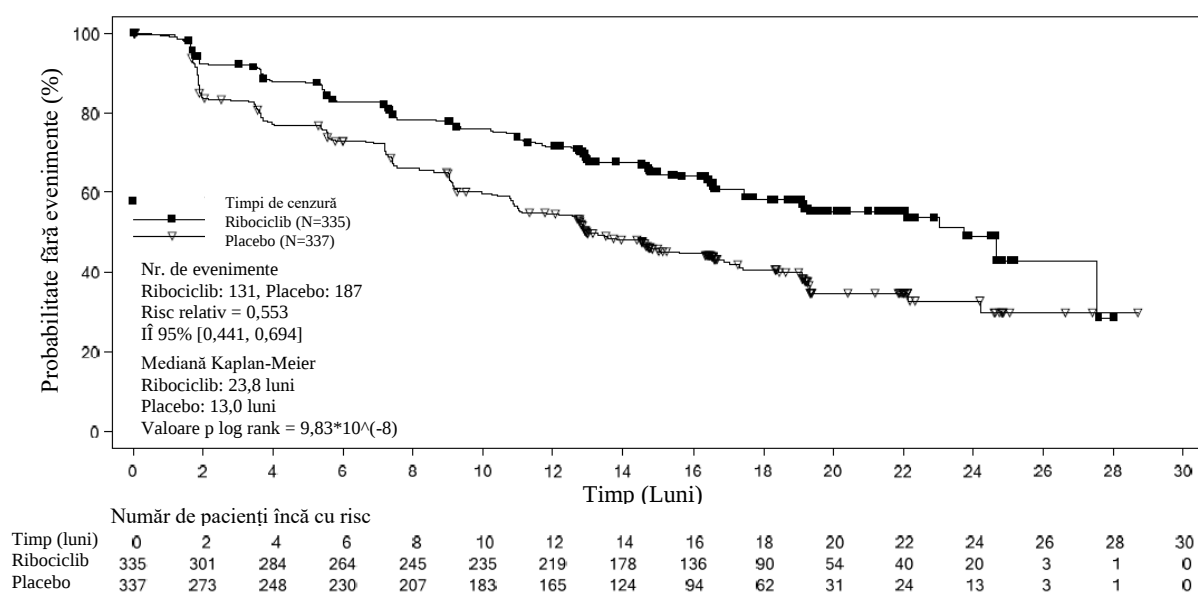
pacienți au avut boală metastatică *de novo*, 23,7% au avut numai boală osoasă și 56,7% au avut boală viscerală.

Studiul a atins obiectivul final principal la analiza primară efectuată după 318 evenimente cu supraviețuire fără progresia bolii (SFP) în funcție de evaluarea investigatorului, utilizând criteriile RECIST v1.1 în setul complet de analiză (toți pacienții randomizați). Rezultatele principale privind eficacitatea au fost susținute de rezultate SFP pe baza evaluării radiologice centrale independente oarbe. Timpul median de urmărire la momentul analizei primare SFP a fost de 19,2 luni.

În populația generală de studiu, rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacienții care au administrat Kisqali plus IANS/tamoxifen plus goserelin comparativ cu pacienții care au administrat placebo plus IANS/tamoxifen plus goserelin (risc relativ de 0,553, ÎÎ 95%: 0,441, 0,694, valoare p unilaterală test log-rank stratificat  $9,83 \times 10^{-8}$ ), cu un efect semnificativ clinic al tratamentului. SFP mediană a fost de 23,8 luni (ÎÎ 95%: 19,2, NE) pentru pacienții tratați cu Kisqali plus IANS/tamoxifen plus goserelin și 13,0 luni (ÎÎ 95%: 11,0, 16,4) pentru pacienți care au administrat placebo plus IANS/tamoxifen plus goserelin.

Distribuția SFP este sintetizată în curba Kaplan-Meier pentru SFP în Figura 4.

**Figura 4 MONALEESA-7 – Grafic Kaplan-Meier al SFP la populația generală pe baza evaluării investigatorului**



Rezultatele pentru SFP pe baza evaluării radiologice centrale independente oarbe a unui subset selectat aleatoriu de aproximativ 40% dintre pacienții randomizați au susținut rezultatele principale privind eficacitatea pe baza evaluării investigatorului (risc relativ de 0,427; ÎÎ 95%: 0,288, 0,633).

La momentul analizei principale SFP, datele privind supraviețuirea generală nu au fost mature, fiind înregistrate 89 (13%) decese (RR 0,916 [ÎÎ 95%: 0,601, 1,396]).

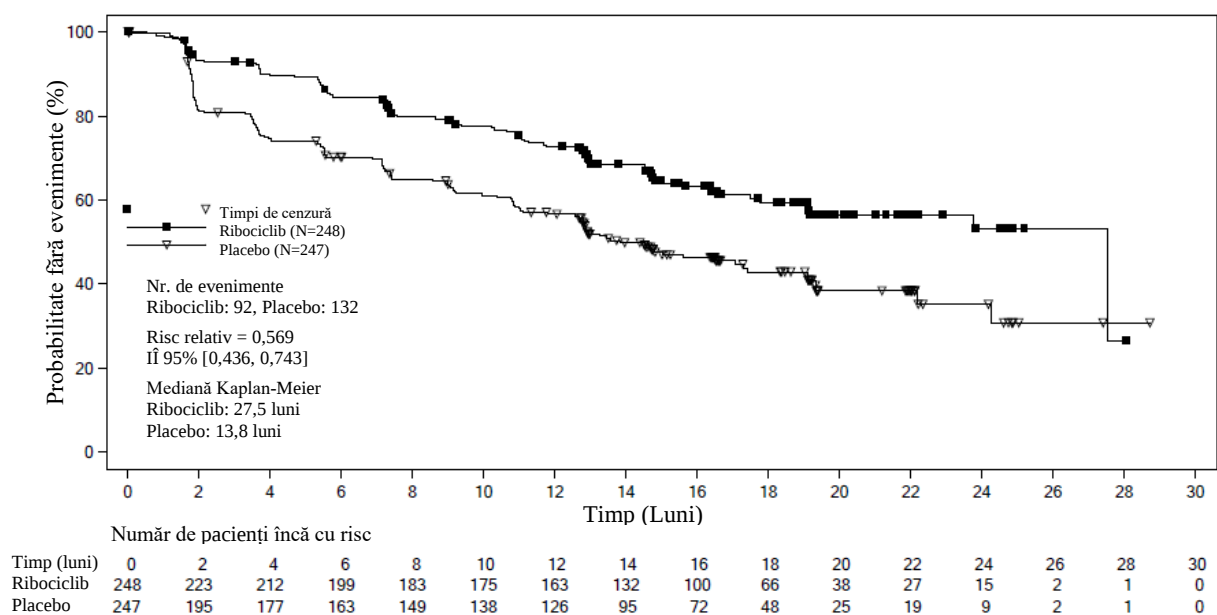
Rata generală de răspuns (RGR) conform evaluării investigatorului, pe baza RECIST v1.1, a fost mai mare în brațul Kisqali (40,9%; ÎÎ 95%: 35,6, 46,2) comparativ cu brațul placebo (29,7%; ÎÎ 95%: 24,8, 34,6,  $p=0,00098$ ). Rata beneficiului clinic observat (RBC) a fost mai mare în brațul Kisqali (79,1%; ÎÎ 95%: 74,8, 83,5) comparativ cu brațul placebo (69,7%; ÎÎ 95%: 64,8, 74,6,  $p=0,002$ ).

În analiza prespecificată pe subgrup a 495 pacienți care administraseră Kisqali sau placebo în asociere cu IANS plus goserelin, SFP mediană a fost de 27,5 luni (ÎI 95%: 19,1, NE) în subgrupul Kisqali plus IANS și 13,8 luni (ÎI 95%: 12,6, 17,4) în subgrupul placebo plus IANS [RR: 0,569; ÎI 95%: 0,436, 0,743]. Rezultatele privind eficacitatea sunt sintetizate în Tabelul 12 și curbele Kaplan-Meier pentru SFP sunt furnizate în Figura 5.

**Tabelul 12 MONALEESA-7 – Rezultate privind eficacitatea (SFP) la pacienții care au administrat IANS**

|                                                                          | Kisqali plus IANS<br>plus goserelin<br>N=248 | Placebo plus IANS<br>plus goserelin<br>N=247 |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Supraviețuirea fără progresia bolii<sup>a</sup></b>                   |                                              |                                              |
| SFP mediană [luni] (ÎI 95%)                                              | 27,5 (19,1, NE)                              | 13,8 (12,6, 17,4)                            |
| Risc relativ (ÎI 95%)                                                    | 0,569 (0,436, 0,743)                         |                                              |
| ÎI=interval de încredere; N=număr de pacienți; NE = neestimabil.         |                                              |                                              |
| <sup>a</sup> SFP pe baza evaluării radiologice efectuate de investigator |                                              |                                              |

**Figura 5 MONALEESA-7 – Grafic Kaplan-Meier al SFP pe baza evaluării investigatorului la pacienții care au administrat IANS**



Rezultatele privind eficacitatea pentru rata generală de răspuns (RGR) și rata beneficiului clinic (RBC) conform evaluării investigatorului pe baza RECIST v1.1 sunt furnizate în Tabelul 13.

**Tabelul 13 MONALEESA-7 – Rezultate privind eficacitatea (RGR, RBC) pe baza evaluării investigatorului la pacienții care au administrat IANS**

| Analiză                                                                                                                                                   | Kisqali plus IANS plus goserelin<br>(%, ÎÎ 95%) | Placebo plus IANS plus goserelin<br>(%, ÎÎ 95%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Set complet de analiză</b>                                                                                                                             | <b>N=248</b>                                    | <b>N=247</b>                                    |
| <b>Rata generală de răspuns (RGR)<sup>a</sup></b>                                                                                                         | 39,1 (33,0, 45,2)                               | 29,1 (23,5, 34,8)                               |
| <b>Rata beneficiului clinic (RBC)<sup>b</sup></b>                                                                                                         | 80,2 (75,3, 85,2)                               | 67,2 (61,4, 73,1)                               |
| <b>Paciente cu boală măsurabilă</b>                                                                                                                       | <b>n=192</b>                                    | <b>n=199</b>                                    |
| <b>Rata genetală de răspuns<sup>a</sup></b>                                                                                                               | 50,5 (43,4, 57,6)                               | 36,2 (29,5, 42,9)                               |
| <b>Rata beneficiului clinic<sup>b</sup></b>                                                                                                               | 81,8 (76,3, 87,2)                               | 63,8 (57,1, 70,5)                               |
| <sup>a</sup> RGR: procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial                                                                              |                                                 |                                                 |
| <sup>b</sup> RBC: procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial + (boală stabilă sau răspuns non-complet/boală non-progresivă ≥24 săptămâni) |                                                 |                                                 |

Rezultatele din subgrupul Kisqali plus IANS au fost constante în subgrupurile pe criterii de vârstă, rasă, chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă sau terapii hormonale anterioare, implicare hepatică și/sau pulmonară și boală metastatică exclusiv osoasă.

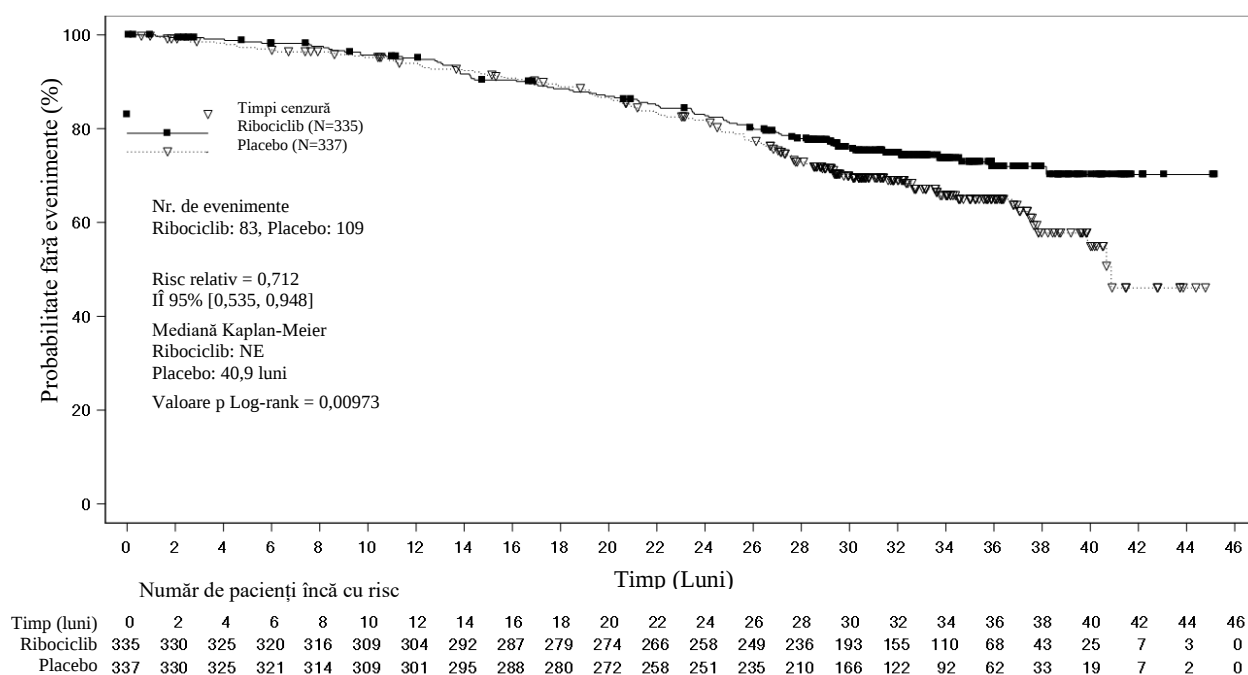
O actualizare mai recentă a datelor privind supraviețuirea generală (data centralizării 30 noiembrie 2018) este furnizată în Tabelul 14 și Figurile 6 și 7.

În a doua analiză SG, studiul a atins criteriul final secundar cheie, demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG.

**Tabelul 14 MONALEESA-7 – Rezultate privind eficacitatea (SG) (centralizare 30 noiembrie 2018)**

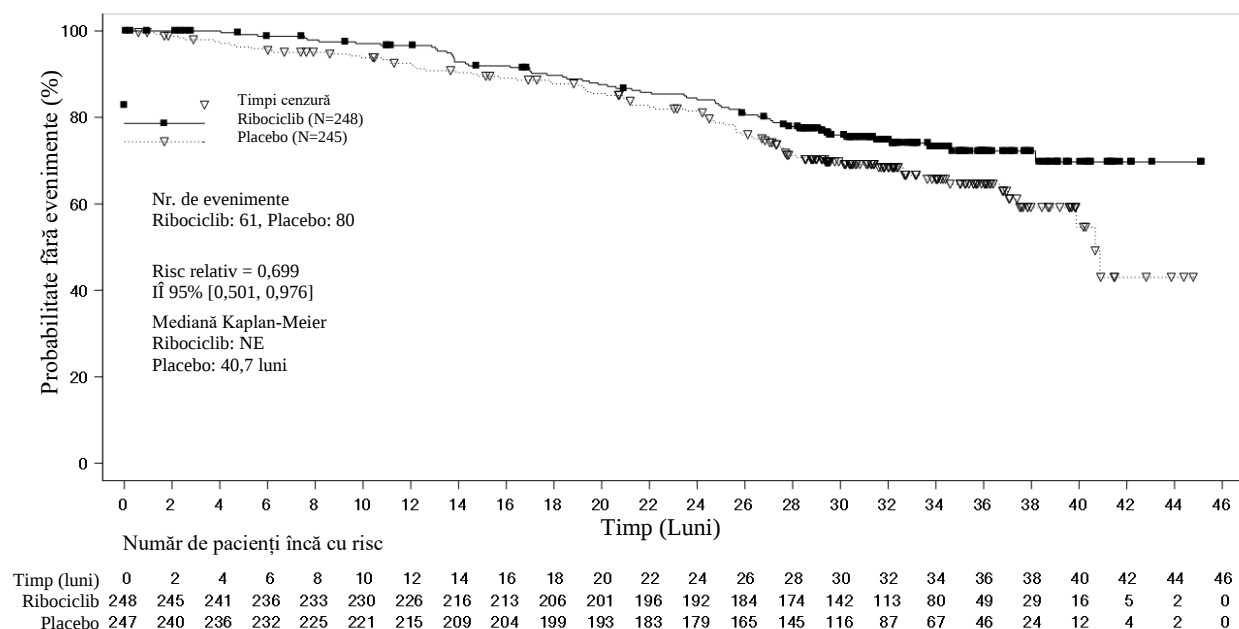
|                                                                                                                                                                                                                                                                            | Analiză actualizată     |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|
| Supraviețuire generală, populația generală a studiului                                                                                                                                                                                                                     | Kisqali 600 mg<br>N=335 | Placebo<br>N=337 |
| Număr de evenimente – n [%]                                                                                                                                                                                                                                                | 83 (24,8)               | 109 (32,3)       |
| SG mediană [luni] (ÎÎ 95%)                                                                                                                                                                                                                                                 | NE (NE, NE)             | 40,9 (37,8, NE)  |
| Risc relativ (ÎÎ 95%)                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,712 (0,535, 0,948)    |                  |
| valoare p <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,00973                 |                  |
| Supraviețuire generală, subgrup IANS                                                                                                                                                                                                                                       | Kisqali 600 mg<br>n=248 | Placebo<br>n=247 |
| Număr de evenimente – n [%]                                                                                                                                                                                                                                                | 61 (24,6)               | 80 (32,4)        |
| SG mediană [luni] (ÎÎ 95%)                                                                                                                                                                                                                                                 | NE (NE, NE)             | 40,7 (37,4, NE)  |
| Risc relativ (ÎÎ 95%)                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,699 (0,501, 0,976)    |                  |
| ÎÎ=interval de încredere, NE=neestimabil, N=număr de pacienți;                                                                                                                                                                                                             |                         |                  |
| a)valoarea p este obținută din testul log-rank unilateral, stratificat după metastaze pulmonare și/sau hepatice, administrare de chimioterapie anterioară pentru boală în stadiu avansat, și terapie endocrină concomitentă conform IRT (tehnologie cu răspuns interactiv) |                         |                  |

**Figura 6 MONALEESA-7 – Grafic Kaplan Meier al analizei SG finale (data centralizării 30 noiembrie 2018)**



Testul Log-rank și modelul Cox sunt stratificate după metastazele pulmonare și/sau hepatice, chimioterapie anterioară pentru boală avansată și terapie endocrină concomitentă conform IRT

**Figura 7 MONALEESA-7 – Grafic Kaplan Meier al analizei SG finale la pacienții care au administrat IANS (data centralizării 30 noiembrie 2018)**



Riscul relativ se bazează pe modelul nestratificat Cox.

Suplimentar, probabilitatea progresiei la administrarea liniei următoare de tratament sau probabilitatea de deces (SFP2) la pacienții care au utilizat anterior ribociclib în studiu a fost mai mică, în comparație cu pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo, cu un RR de 0,692 (Î 95%: 0,548, 0,875) la populația generală a studiului. SFP2 mediană a fost de 32,3 luni (Î 95%: 27,6, 38,3) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo și nu a fost atinsă (Î 95%: 39,4, NE) pentru brațul de tratament în care s-a administrat ribociclib. Rezultate similare au fost observate pentru grupul în care s-au administrat IANS, cu un RR de 0,660 (Î 95%: 0,503, 0,868) și o SFP2 mediană de 32,3 luni

(Î 95%: 26,9, 38,3) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo, comparativ cu neatins (Î 95%: 39,4, NE) în brațul de tratament în care s-a administrat ribociclib.

#### *Studiul CLEE011F2301 (MONALEESA-3)*

Kisqali a fost evaluat într-un studiu clinic randomizat 2:1, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază 3, la 726 femei aflate în postmenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu RH pozitivi și fără HER2, care nu administraseră deloc sau administraseră numai o linie de tratament hormonal anterior, în asociere cu fulvestrant versus fulvestrant în monoterapie.

Pacienții înrolați în acest studiu au avut o vârstă mediană de 63 ani (interval 31 - 89). 46,7% dintre pacienți au avut vârsta de 65 ani și peste, inclusiv 13,8% dintre pacienți cu vârsta de 75 ani și peste. Pacienții incluși au fost de rasă caucaziană (85,3%), asiatică (8,7%) sau neagră (0,7%) și aproape toți pacienții (99,7%) au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 sau 1. În acest studiu au fost incluși pacienți din prima și a doua linie de tratament (dintre care 19,1% au avut boală metastatică *de novo*). Anterior intrării în studiu, 42,7% dintre pacienți administraseră chimioterapie în context adjuvant și 13,1% în context neoadjuvant, în timp ce 58,5% administraseră terapie hormonală în context adjuvant și 1,4% în context neoadjuvant și 21% administraseră terapie endocrină anterioară în contextul cancerului mamar în stadiu avansat. În studiul F2301, 21,2% au prezentat numai boală osoasă și 60,5% au prezentat boală viscerală.

#### *Analiză primară*

Studiul a atins obiectivul final principal la analiza primară efectuată după 361 evenimente cu supraviețuire fără progresia bolii (SFP) în funcție de evaluarea investigatorului, utilizând criteriile RECIST v1.1 în setul complet de analiză (toți pacienții randomizați, data centralizării 3 noiembrie 2017). Timpul median de urmărire la momentul analizei primare SFP a fost de 20,4 luni.

Rezultatele privind eficacitatea au demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacienții care au administrat Kisqali plus fulvestrant comparativ cu pacienții care au administrat placebo plus fulvestrant în setul complet de analiză (Risc relativ de 0,593, Î 95%: 0,480, 0,732, valoare p unilaterală test log-rank stratificat  $4,1 \times 10^{-7}$ ), cu o reducere estimată de 41% a riscului relativ de progresie sau deces în favoarea brațului Kisqali plus fulvestrant.

Rezultatele primare privind eficacitatea au fost susținute de un audit central aleatoriu la 40% din subsetul care a efectuat examene de imagistică, printr-o evaluare radiologică centrală independentă în regim orb (risc relativ de 0,492; Î 95%: 0,345, 0,703).

A fost efectuată o descriere actualizată a SFP la momentul celei de-a doua analize intermediare SG. Rezultatele actualizate privind SFP la populația generală și la subgrupele în care s-a administrat terapie endocrină anterioară sunt sintetizate în Tabelul 15. Curba Kaplan-Meier este prezentată în Figura 8.

**Tabelul 15 MONALEESA-3 (F2301) - Rezultate actualizate privind SFP pe baza evaluării radiologice efectuată de investigator (data centralizării 3 iunie 2019)**

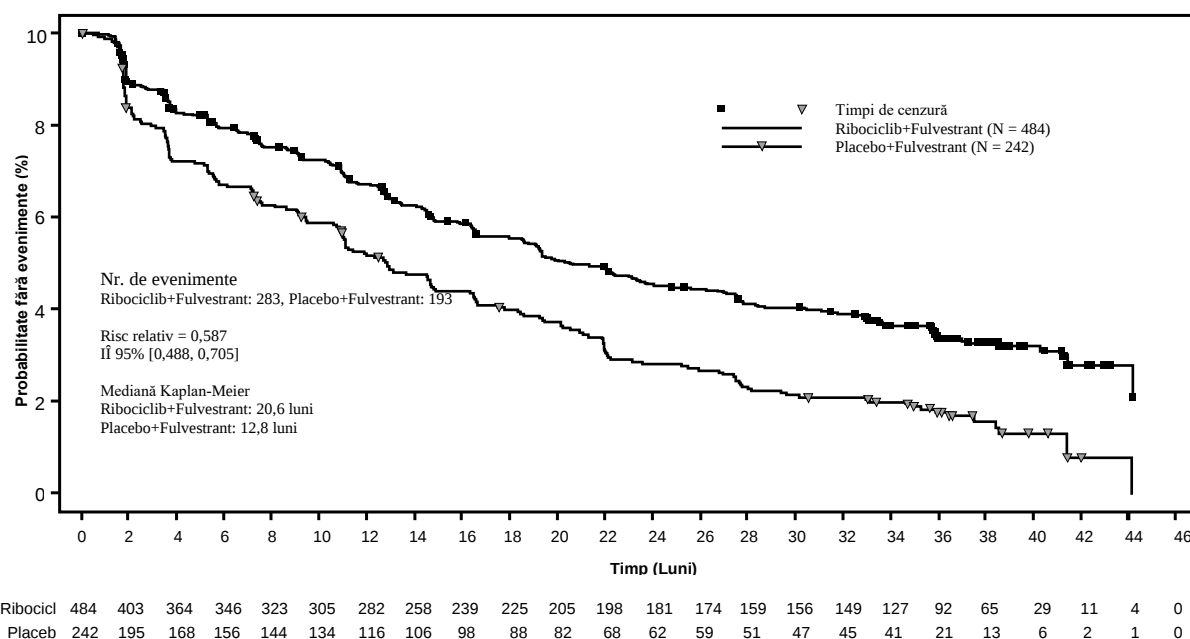
|                                                                                                                   | <b>Kisqali plus fulvestrant<br/>N=484</b> | <b>Placebo plus fulvestrant<br/>N=242</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Supraviețuirea fără progresia bolii în populația generală a studiului</b>                                      |                                           |                                           |
| Număr de evenimente- n [%]                                                                                        | 283 (58,5)                                | 193 (79,8)                                |
| SFP mediană [luni] (ÎÎ 95%)                                                                                       | 20,6 (18,6, 24,0)                         | 12,8 (10,9, 16,3)                         |
| Risc relativ (ÎÎ 95%)                                                                                             | 0,587 (0,488 la 0,705)                    |                                           |
| <b>Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de primă linie<sup>a</sup></b>                           | <b>Kisqali plus fulvestrant<br/>n=237</b> | <b>Placebo plus fulvestrant<br/>n=128</b> |
| Număr de evenimente- n [%]                                                                                        | 112 (47,3)                                | 95 (74,2)                                 |
| SFP mediană [luni] (ÎÎ 95%)                                                                                       | 33,6 (27,1, 41,3)                         | 19,2 (14,9, 23,6)                         |
| Risc relativ (ÎÎ 95%)                                                                                             | 0,546 (0,415, 0,718)                      |                                           |
| <b>Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de a doua linie sau cu recidivă timpurie<sup>b</sup></b> | <b>Kisqali plus fulvestrant<br/>n=237</b> | <b>Placebo plus fulvestrant<br/>n=109</b> |
| Număr de evenimente- n [%]                                                                                        | 167 (70,5)                                | 95 (87,2)                                 |
| SFP mediană [luni] (ÎÎ 95%)                                                                                       | 14,6 (12,5, 18,6)                         | 9,1 (5,8, 11,0)                           |
| Risc relativ (ÎÎ 95%)                                                                                             | 0,571 (0,443, 0,737)                      |                                           |

ÎÎ=interval de încredere

<sup>a</sup> pacienți cu cancer mamar *de novo* în stadiu avansat, care nu au administrat anterior terapie endocrină, și pacienți care au recidivat după 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante.

<sup>b</sup> pacienți a căror boală a recidivat în timpul terapiei adjuvante sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante și pacienți care au prezentat progresia bolii după o linie de terapie endocrină pentru boala în stadiu avansat.

**Figura 8 MONALEESA-3 (F2301) – Grafic Kaplan-Meier al SFP pe baza evaluării investigatorului (FAS) (data centralizării 3 iunie 2019)**



Rezultatele privind eficacitatea pentru rata generală de răspuns (RGR) și rata beneficiului clinic (RBC) conform evaluării investigatorului pe baza RECIST v1.1 sunt funizate în Tabelul 16.

**Tabelul 16 MONALEESA-3 - Rezultate privind eficacitatea (RGR, RBC) pe baza evaluării investigatorului (data centralizării 3 noiembrie 2017)**

| <b>Analiză</b>                                                                                                                                                                                                                            | <b>Kisqali plus fulvestrant<br/>(%, ÎÎ 95%)</b> | <b>Placebo plus fulvestrant<br/>(%, ÎÎ 95%)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Set complet de analiză</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>N=484</b>                                    | <b>N=242</b>                                    |
| <b>Rata generală de răspuns (RGR)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                         | 32,4 (28,3, 36,6)                               | 21,5 (16,3, 26,7)                               |
| <b>Rata beneficiului clinic (RBC)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                         | 70,2 (66,2, 74,3)                               | 62,8 (56,7, 68,9)                               |
| <b>Pacienți cu boală măsurabilă</b>                                                                                                                                                                                                       | <b>n=379</b>                                    | <b>n=181</b>                                    |
| <b>Rata genetală de răspuns<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                               | 40,9 (35,9, 45,8)                               | 28,7 (22,1, 35,3)                               |
| <b>Rata beneficiului clinic<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                               | 69,4 (64,8, 74,0),                              | 59,7 (52,5, 66,8)                               |
| <sup>a</sup> RGR: procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial<br><sup>b</sup> RBC: procentul de pacienți cu răspuns complet + răspuns parțial + (boală stabilă sau răspuns non-complet/boală non-progresivă ≥24 săptămâni) |                                                 |                                                 |

Riscurile relative pe baza analizei grupurilor prespecificate de pacienți tratați cu Kisqali plus fulvestrant au evidențiat un beneficiu constant în diversele subgrupuri, inclusiv vârstă, tratament anterior (timpuriu sau avansat), chimioterapie anterioară adjuvantă/neoadjuvantă sau terapii hormonale, implicare hepatică și/sau pulmonară și boală metastatică exclusiv osoasă.

#### *Analiza SG*

În a doua analiză privind SG, studiul și-a atins criteriul de evaluare secundar, demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG.

Rezultatele acestei analize finale a SG în populația generală a studiului și analiza subgrupelor sunt furnizate în Tabelul 17 și Figura 9.

**Tabelul 17 MONALEESA-3 (F2301) – Rezultate privind eficacitatea (SG) (data centralizării 3 iunie 2019)**

|                                                                              | Kisqali plus fulvestrant | Placebo plus fulvestrant |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Populația generală a studiului</b>                                        | N=484                    | N=242                    |
| Număr de evenimente - n [%]                                                  | 167 (34,5)               | 108 (44,6)               |
| SG mediană [luni] (Î 95%)                                                    | NE, (NE, NE)             | 40 (37, NE)              |
| RR (Î 95%) <sup>a</sup>                                                      | 0,724 (0,568, 0,924)     |                          |
| valoare p <sup>b</sup>                                                       | 0,00455                  |                          |
| <b>Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de primă linie</b>  | n=237                    | n=128                    |
| Număr de evenimente - n [%]                                                  | 63 (26,6)                | 47 (36,7)                |
| RR (Î 95%) <sup>c</sup>                                                      | 0,700 (0,479, 1,021)     |                          |
| <b>Subgrupul în care s-a administrat schema de tratament de a doua linie</b> | n=237                    | n=109                    |
| Număr de evenimente - n [%]                                                  | 102 (43,0)               | 60 (55,0)                |
| RR (Î 95%) <sup>c</sup>                                                      | 0,730 (0,530, 1,004)     |                          |

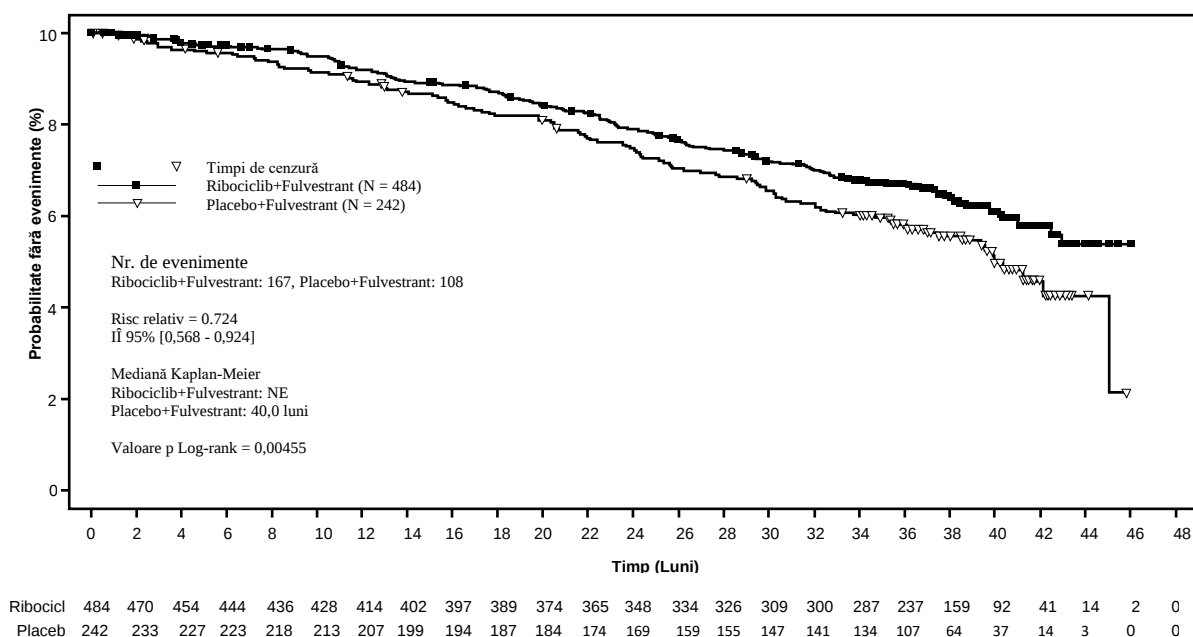
NE = Nu se poate estima

<sup>a</sup> Riscul relativ este obținut din modelul stratificat Cox PH în funcție de metastazele pulmonare și/sau hepatice, terapie endocrină anterioară.

<sup>b</sup> Valoarea p unilaterală este obținută din testul log-rank stratificat în funcție de metastazele pulmonare și/sau hepatice, terapia endocrină anterioară conform IRT. Valoarea p este unilaterală și este comparată cu un prag de 0,01129, stabilit prin funcția alpha-spending Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pentru un nivel general de semnificație de 0,025.

<sup>c</sup> Riscul relativ este obținut din modelul nestratificat Cox PH.

**Figura 9 MONALEESA-3 (F2301) – Grafic Kaplan-Meier al SG (set complet de analiză [FAS]) (data centralizării 3 iunie 2019)**



Testul Log-rank și modelul Cox sunt stratificate în funcție de metastazele pulmonare și/sau hepatice, chimioterapie anterioară pentru boală avansată și medicamentul endocrin din asocieră conform IRT.

Timpul până la progresia bolii cu tratamentul de următoarea linie sau deces (SFP2) la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali a fost mai mare comparativ cu pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo (RR: 0,670 [Î 95%: 0,542, 0,830]) în populația generală de studiu. SFP2 mediană a fost 39,8 luni (Î 95%: 32,5, NE) pentru brațul de tratament în care s-a administrat Kisqali și 29,4 luni (Î 95%: 24,1, 33,1) pentru brațul de tratament în care s-a administrat placebo.

#### Pacienți vârstnici

Dintre toți pacienții care au administrat Kisqali în studiile MONALEESA-2 și MONALEESA-3, procentaje reprezentative de pacienți au avut  $\geq 65$  ani și  $\geq 75$  ani (vezi pct. 5.1). Nu au fost observate diferențe generale privind siguranța sau eficacitatea Kisqali între acești pacienți și pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți cu insuficiență renală

În cele trei studii pivot (MONALEESA-2, MONALEESA-3 și MONALEESA-7), au fost tratați cu ribociclib 510 (53,8%) pacienți cu funcție renală normală, 341 (36%) pacienți cu insuficiență renală ușoară și 97 (10,2%) pacienți cu insuficiență renală moderată. Nu a fost înrolat niciun pacient cu insuficiență renală severă. Rezultatele privind SFP la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată care au administrat ribociclib, la o doză inițială de 600 mg, au fost consistente cu cele obținute la pacienții cu funcție renală normală. Profilul de siguranță a fost, în general, constant în toate cohortele privind funcția renală (vezi pct. 4.8).

#### Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kisqali la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica ribociclib a fost evaluată la pacienți cu cancer în stadiu avansat, după administrarea orală de doze zilnice de 50 mg până la 1 200 mg. La subiecții sănătoși s-au administrat oral doze unice, între 400 mg și 600 mg, sau doze zilnice repetate (8 zile) de 400 mg.

#### Absorbție

La subiecții sănătoși, după o doză unică cu administrare orală de 600 mg, media geometrică a biodisponibilității absolute a ribociclibului a fost de 65,8%.

Timpul până la atingerea  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ), după administrarea orală a ribociclib, a variat între 1 și 4 ore. Ribociclib a prezentat creșteri ușor supraproporționale ale expunerii ( $C_{\max}$  și ASC) în intervalul de doze testate (50 până la 1 200 mg). După administrarea repetată a dozelor unice zilnice, starea de echilibru a fost atinsă, în general, după 8 zile și ribociclib s-a acumulat cu un raport de acumulare în medie geometrică de 2,51 (interval: 0,97 la 6,40).

#### Efectul alimentelor

Comparativ cu utilizarea în condiții de repaus alimentar, administrarea orală a unei doze unice de ribociclib 600 mg sub formă de comprimate filmate împreună cu o masă cu conținut ridicat de grăsimi și calorii, nu a avut niciun efect asupra gradului și mărimii absorbției ribociclibului.

#### Distribuție

Legarea ribociclib de proteinele plasmatică umane *in vitro* a fost de aproximativ 70% și a fost independentă de concentrația plasmatică (10 la 10 000 ng/ml). Ribociclib a fost distribuit în mod egal între hematii și plasmă, cu un raport sânge-plasmă mediu *in vivo* de 1,04. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru ( $V_{se}/F$ ) a fost de 1 090 l pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

## Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că ribociclib este eliminat, în principal, prin ficat, în mod preponderent prin intermediul CYP3A4, la om. În urma administrării orale a unei doze unice de 600 mg de [<sup>14</sup>C] ribociclib la om, căile metabolice principale pentru ribociclib au inclus oxidare (dezalchilare, C și/sau N-oxigenare, oxidare (-2H)) și combinații ale acestora. Conjugatii de fază 2 ai metaboliților de fază I ai ribociclib au implicat N-acetilare, sulfatare, cistein conjugare, glicozilare și glucuronoconjugare. Ribociclib a fost entitatea circulantă principală derivată din medicament în plasmă. Metaboliții circulanți principali au inclus metabolitul M13 (CCI284, N-hidroxilare), M4 (LEQ803, N-demetilare) și M1 (glucuronoconjugare secundară). Activitatea clinică (farmacologică și de siguranță) a ribociclib a fost determinată, în principal, de medicamentul nemodificat, cu o contribuție neglijabilă din partea metaboliților circulanți.

Ribociclib a fost metabolizat extensiv, medicamentul nemodificat reprezentând 17,3% și 12,1% din doză în materiile fecale, respectiv urină. Metabolitul LEQ803 a fost un metabolit semnificativ în excreții și a reprezentat aproximativ 13,9%, respectiv 3,74% din doza administrată în materiile fecale, respectiv urină. Au fost identificați numeroși alți metaboliți atât în materiile fecale, cât și în urină, în cantități minore ( $\leq 2,78\%$  din doza administrată).

## Eliminare

Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică în medie geometrică (pe baza raportului de acumulare) a fost de 32,0 ore (63% CV) și clearance-ul oral aparent în medie geometrică (CL/F) a fost de 25,5 l/oră (66% CV) la starea de echilibru, la administrarea unei doze de 600 mg la pacienți cu cancer în stadiu avansat. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, expunerea la ribociclib la pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient este de așteptat să fie ușor mai mică decât la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat tratați cu aceeași doză. Timpul terminal, aparent, de înjumătățire plasmatică în medie geometrică ( $T_{1/2}$ ) al ribociclib a variat de la 29,7 la 54,7 ore și media geometrică a CL/F a ribociclib a variat de la 39,9 la 77,5 l/oră, în cazul administrării dozei de 600 mg în studiile efectuate la subiecți sănătoși.

Ribociclib și metaboliții săi sunt eliminați, în principal, prin materiile fecale, cu o contribuție mică a căii de eliminare renale. La 6 subiecți sănătoși, de sex masculin, după administrarea unei doze orale unice de [<sup>14</sup>C] ribociclib, 91,7% din doza totală radioactivă administrată a fost recuperată în 22 zile; materiile fecale au fost calea principală de eliminare (69,1%), cu 22,6% din doză recuperată în urină.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Ribociclib a prezentat creșteri ușor supraproportionale ale expunerii ( $C_{max}$  și ASC) în intervalul de doze între 50 mg și 1 200 mg, după administrarea atât de doze unice, cât și de doze repetate. Această analiză este limitată de dimensiunile mici ale probelor pentru majoritatea cohortelor cu administrare de doze diferite, cea mai mare parte din date provenind din cohorta în care s-a administrat doza de 600 mg.

## Grupe speciale de pacienți

### Insuficiență renală

Efectul funcției renale asupra farmacocineticii ribociclib a fost evaluat într-un studiu privind insuficiența renală care a inclus 14 subiecți sănătoși, cu funcție renală normală (rată absolută de filtrare glomerulară [aGFR]  $\geq 90$  ml/minut), 8 subiecți cu insuficiență renală ușoară (aGFR 60 până la  $<90$  ml/minut), 6 subiecți cu insuficiență renală moderată (aGFR 30 până la  $<60$  ml/minut), 7 subiecți cu insuficiență renală severă (aGFR 15 to  $<30$  ml/min) și 3 subiecți cu boală renală terminală (BRT) (aGFR  $<15$  ml/min), la o doză unică de ribociclib de 400 mg.

ASC<sub>inf</sub> a crescut de 1,6 ori, 1,9 ori și 2,7 ori și  $C_{max}$  a crescut de 1,8 ori, 1,8 ori și 2,3 ori la subiecți cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă, relativ cu expunerea la subiecți cu funcție renală

normală. Dat fiind că studiile privind eficacitatea și siguranța ribociclib au inclus un procentaj mare de pacienți cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 5.1), datele provenite de la subiecți cu insuficiență renală moderată sau severă din studiul privind insuficiența renală au fost, de asemenea, comparate cu datele centralizate pentru subiecții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară. Comparativ cu datele centralizate pentru subiecții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară,  $ASC_{inf}$  a crescut de 1,6 ori și 2,2 ori și  $C_{max}$  a crescut de 1,5 ori și 1,9 ori la subiecți cu insuficiență renală moderată, respectiv severă. Nu a fost calculată o diferență la subiecții cu BRT din cauza numărului redus de subiecți, dar rezultatele indică o creștere similară sau oarecum mai mare a expunerii la ribociclib comparativ cu subiecții cu insuficiență renală severă.

Efectul funcției renale asupra farmacocineticii ribociclib a fost, de asemenea, evaluat la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, incluși în studii privind eficacitatea și siguranța, în care pacienților li s-a administrat doza inițială de 600 mg (vezi pct. 5.1). Într-o analiză pe subgrupe a datelor farmacocinetice din studiile efectuate la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, după administrarea orală a 600 mg ribociclib, sub formă de doză unică sau doze multiple,  $ASC_{inf}$  și  $C_{max}$  ale ribociclib la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $n=57$ ) sau moderată ( $n=14$ ) au fost comparabile cu  $ASC_{inf}$  și  $C_{max}$  la pacienții cu funcție renală normală ( $n=86$ ), sugerând absența unui efect semnificativ din punct de vedere clinic al insuficienței renale ușoare sau moderate asupra expunerii la ribociclib.

#### Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu de farmacocinetică la pacienții fără cancer, cu insuficiență hepatică, insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra expunerii la ribociclib (vezi pct. 4.2). Expunerea medie la ribociclib a crescut cu mai puțin de 2 ori la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (raport medie geometrică [RMG]: 1,44 pentru  $C_{max}$ ; 1,28 pentru  $ASC_{inf}$ ) și severă (RMG: 1,32 pentru  $C_{max}$ ; 1,29 pentru  $ASC_{inf}$ ) (vezi pct. 4.2).

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, care a inclus 160 pacienți cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic, cu funcție hepatică normală, și 47 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra expunerii la ribociclib, susținând în continuare datele din studiul dedicat privind insuficiența hepatică. Ribociclib nu a fost studiat la pacienții cu cancer mamar și cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

#### Efectul vârstei, greutatei corporale, sexului și rasei

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei, greutatei corporale sau sexului asupra expunerii sistemice a ribociclib care ar necesita ajustarea dozei. Datele privind diferențele farmacocinetice, determinate de rasă, sunt prea limitate pentru a trage concluzii.

#### Date privind interacțiunile in vitro

##### Efectul ribociclib asupra enzimelor citocromului P450

*In vitro*, ribociclib este un inhibitor reversibil al CYP1A2, CYP2E1 și CYP3A4/5 și un inhibitor dependent de timp al CYP3A4/5, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Evaluările *in vitro* au indicat faptul că ribociclib nu are potențialul de a inhiba activitatea CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Ribociclib nu are potențialul de inhibare în funcție de timp a CYP1A2, CYP2C9 și CYP2D6.

Datele *in vitro* indică faptul că ribociclib nu are potențialul de a induce enzimele UGT sau enzimele CYP, și anume CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4 prin intermediul PXR. Prin urmare, este improbabil ca Kisqali să influențeze substraturile acestor enzime. Nu există suficiente date *in vitro* pentru a exclude potențialul ribociclib de a induce CYP2B6 via CAR.

##### Efectul transportorilor asupra ribociclib

Ribociclib este un substrat al P-gp *in vitro*, dar, pe baza datelor privind echilibrul masei, este improbabil ca inhibarea P-gp sau BCRP să influențeze mărimea absorbției ribociclib după

administrarea orală în doze terapeutice. Ribociclib nu este un substrat pentru transportorii de captare hepatică OATP1B1, OATP1B3 sau OCT-1 *in vitro*.

#### Efectul ribociclib asupra transportorilor

Evaluările *in vitro* au indicat faptul că ribociclib are un potențial redus de a inhiba activitatea transportorilor P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 și BSEP. Ribociclib nu a inhibat OAT1, OAT3 sau MRP2 la concentrații *in vitro* relevante din punct de vedere clinic.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Farmacologie de siguranță

Studiile cardiace de siguranță efectuate *in vivo* la câini au demonstrat prelungirea intervalului QTc în funcție de doză și concentrație, la o expunere care ar fi anticipată la pacienți după administrarea dozei recomandate de 600 mg. Există, de asemenea, potențialul de a induce incidente ale contracțiilor ventriculare premature (CVP) la valori crescute de expunere (aproximativ de 5 ori mai mari decât  $C_{max}$  clinică anticipată).

#### Toxicitatea după administrarea de doze repetate

Studiile privind toxicitatea după administrarea de doze repetate (schema de tratament cu durata de 3 săptămâni/1 săptămână pauză) de până la 27 săptămâni la șobolani și de până la 39 săptămâni la câini, au evidențiat sistemul hepatobiliar (modificări proliferative, colestază, calculi biliari cu aspect de nisip și sindromul bilei îngroșate) ca organ-țintă principal al toxicității ribociclib. Organele-țintă asociate cu acțiunea farmacologică a ribociclib, în studiile cu doze repetate, includ măduva osoasă (hipocelularitate), sistemul limfoid (depleție limfoidă), mucoasa intestinală (atrofie), pielea (atrofie), oasele (formare diminuată a țesutului osos), rinichii (degenerare și regenerare concomitentă a celulelor epiteliale tubulare) și testiculele (atrofie). Pe lângă modificările atrofice observate la nivelul testiculelor, care au evidențiat o tendință spre reversibilitate, toate celelalte modificări au fost complet reversibile după o perioadă de 4 săptămâni de pauză, în care nu s-a administrat tratament. Expunerea la ribociclib la animale, în studiile privind toxicitatea, a fost, în general, mai mică sau egală cu cea observată la pacienții la care s-au administrat doze repetate de 600 mg/zi (pe baza ASC).

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere/Fertilitate

Ribociclib a evidențiat fetotoxicitate și teratogenitate, la doze care nu au determinat toxicitate maternă, la șobolan sau iepure. După expunerea prenatală, au fost observate incidente crescute ale pierderii post-nidare și scăderea fetală în greutate la șoarece. Ribociclib a fost teratogen la iepure la expuneri mai mici sau egale cu 1,5 ori expunerea la om, la administrarea celei mai mari doze recomandate de 600 mg/zi la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic pe baza ASC.

La șobolan, au fost observate greutate fetală redusă, însoțită de modificări scheletice, considerate tranzitorii și/sau legate de greutatea fetală mai mică. La iepure, au existat efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale, așa cum au evidențiat incidentele crescute ale anomaliilor fetale (malformații și modificări externe, viscerele și scheletice) și asupra creșterii fetale (greutate fetală mai mică). Aceste date au inclus lobi pulmonari mai mici/reduși ca dimensiune, vas de sânge suplimentar pe arcul aortic, hernia diafragmei, lob accesoriu absent sau lobi pulmonari (parțial) lipiți, lob pulmonar accesoriu redus ca dimensiune/mic (30 și 60 mg/kg), a treisprezecea coastă suplimentară/rudimentară, os hioid cu malformație congenitală și număr redus de falange ale policelui. Nu au existat dovezi ale mortalității embriofetale.

Într-un studiu de fertilitate la femele de șobolan, ribociclib nu a afectat funcția de reproducere, fertilitatea sau dezvoltarea embrionară incipientă, la orice doză de până la 300 mg/kg/zi (care este probabilă la o expunere mai mică sau egală cu expunerea clinică a pacienților la administrarea celei mai mari doze recomandate de 600 mg și zi, pe baza ASC).

Ribociclib nu a fost evaluat în studii de fertilitate la masculi. Totuși, au fost raportate modificări atrofice în studiile privind toxicitatea la șobolan și câine, la expuneri care au fost mai mici sau egale cu expunerea la om, la administrarea celei mai mari doze recomandate de 600 mg și zi, pe baza ASC. Aceste efecte pot fi legate de acțiunea directă antiproliferativă asupra celulelor testiculare germinale, determinând atrofierea tubilor seminiferi.

La șobolan, ribociclib și metaboliții săi au trecut în laptele matern. Expunerea la ribociclib a fost mai mare în lapte decât în plasmă.

### Genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate în sistemele bacteriene *in vitro* și în cele mamifere *in vitro* și sistemele *in vivo*, cu și fără activare metabolică, nu au indicat dovezi ale unui potențial genotoxic al ribociclib.

### Carcinogeneză

Ribociclib a fost evaluat pentru carcinogenitate într-un studiu la șobolani, cu durata de 2 ani.

Administrarea orală a ribociclib timp de 2 ani a dus la o incidență crescută a tumorilor epiteliale endometriale și a hiperplaziei glandulare și scuamoase la nivelul uterului/colului uterin la femelele de șobolan, la doze  $\geq 300$  mg/kg/zi, precum și la o incidență crescută a tumorilor foliculare la nivelul glandelor tiroidiene ale șobolanilor masculi, la o doză de 50 mg/kg/zi. Expunerea medie la starea de echilibru ( $ASC_{0-24h}$ ) la femelele și masculii de șobolan la care s-au observat modificări neoplazice a fost de 1,2 respectiv 1,4 ori mai mare decât cea obținută la pacienți cărora li s-a administrat doza recomandată de 600 mg/zi. Expunerea medie la starea de echilibru ( $ASC_{0-24h}$ ) la femelele și masculii de șobolan la care s-au observat modificări neoplazice a fost de 2,2 respectiv 2,5 ori mai mare decât cea obținută la pacienți cărora li s-a administrat o doză de 400 mg/zi.

Modificări proliferative suplimentare non-neoplazice au constat în creșterea focarelor hepatice modificate (celule bazofile și clare) și hiperplazia celulelor interstițiale testiculare (Leydig) la șobolani masculi, la doze de  $\geq 5$  mg/kg/zi, respectiv 50 mg/kg/zi.

Mecanismul pentru constatările de la nivel tiroidian la masculii de șobolan este probabil să implice o inducție microenzimatică la nivel hepatic specifică rozătoarelor care nu este considerată a fi relevantă pentru om. Efectele asupra uterului/colului uterin și asupra celulelor interstițiale testiculare (Leydig) sunt legate de hipoprolactinemia prelungită secundară inhibării CDK4 a funcției celulare lactotrofile la nivelul glandei pituitare, modificând axul hipotalamo-hipofizo-gonadal.

Orice posibilă creștere a raportului estrogen/progesteron la om prin acest mecanism ar fi compensată printr-o acțiune inhibitoare a terapiei concomitente anti-estrogen asupra sintezei estrogenului deoarece la oameni Kisqali este indicat în asociere cu agenți care determină scăderea nivelului estrogenului.

Având în vedere diferențele importante dintre rozătoare și oameni în ceea ce privește sinteza și rolul prolactinei, nu se așteaptă ca acest mod de acțiune să aibă consecințe la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină  
Crospovidonă tip A  
Hidroxipropilceluloză de joasă substituție  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

## Film

Oxid negru de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Lecitină din soia (E322)  
Alcool polivinilic (parțial hidrolizat)  
Talc  
Dioxid de titan (E171)  
Gumă xantan

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

1 an.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Farmacie: A se păstra la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 10 luni.

Pacient: A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de până la 2 luni. A se păstra în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PCTFE (clorură de polivinil/policlorotrifluoroetilen) sau PA/Al/PVC (poliamidă/aluminiu/clorură de polivinil) care conțin 14 sau 21 comprimate filmate.

Ambalaje care conțin 21, 42 sau 63 comprimate filmate și ambalaje multiple care conțin 63 (3 cutii a câte 21), 126 (3 cutii a câte 42) sau 189 (3 cutii a câte 63) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1221/001-012

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 22 august 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 aprilie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarea măsură:

| Descrierea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Data de finalizare |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a descrie în continuare eficacitatea Kisqali în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu receptori hormonali (HR) pozitivi, receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, în cancer mamar în stadiu incipient cu risc crescut de recurență, DAPP trebuie să depună un studiu de supraveghere cu durata de 5 ani a iDFS și SG în cadrul studiului NATALEE. | Iunie 2027         |

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisqali 200 mg comprimate filmate  
ribociclib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lecitină din soia. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Comprimat filmat**

21 comprimate filmate  
42 comprimate filmate  
63 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Completați zilele săptămânii, începând cu prima zi a tratamentului. Marcați cu un cerc, după fiecare comprimat administrat.

Luați doza de Kisqali o dată pe zi, timp de trei săptămâni, urmate de o săptămână de pauză.

Fără Kisqali săptămâna aceasta.

Ziua

Săptămâna

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Farmacie: A se păstra la frigider timp de până la 10 luni.

Pacient: A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de până la 2 luni. A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                  |                                               |
|------------------|-----------------------------------------------|
| EU/1/17/1221/001 | 21 comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC) |
| EU/1/17/1221/002 | 21 comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC) |
| EU/1/17/1221/003 | 42 comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC) |
| EU/1/17/1221/004 | 42 comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC) |
| EU/1/17/1221/005 | 63 comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC) |
| EU/1/17/1221/006 | 63 comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kisqali 200 mg

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|-----------------------------------------------------------|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisqali 200 mg comprimate filmate  
ribociclib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lecitină din soia. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Comprimat filmat**

Ambalaj multiplu: 63 (3 ambalaje a 21) comprimate filmate  
Ambalaj multiplu: 126 (3 ambalaje a 42) comprimate filmate  
Ambalaj multiplu: 189 (3 ambalaje a 63) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Farmacie: A se păstra la frigider timp de până la 10 luni.

Pacient: A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de până la 2 luni. A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                  |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| EU/1/17/1221/007 | 63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)  |
| EU/1/17/1221/008 | 63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)  |
| EU/1/17/1221/009 | 126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC) |
| EU/1/17/1221/010 | 126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC) |
| EU/1/17/1221/011 | 189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC) |
| EU/1/17/1221/012 | 189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kisqali 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisqali 200 mg comprimate filmate  
ribociclib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lecitină din soia. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Comprimat filmat**

21 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.  
42 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.  
63 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Completați zilele săptămânii, începând cu prima zi a tratamentului. Marcați cu un cerc, după fiecare comprimat administrat.

Luați doza de Kisqali o dată pe zi, timp de trei săptămâni, urmate de o săptămână de pauză.

Fără Kisqali săptămâna aceasta.

Ziua

Săptămâna

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Farmacie: A se păstra la frigider timp de până la 10 luni.

Pacient: A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de până la 2 luni. A se păstra în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                  |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| EU/1/17/1221/007 | 63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC)  |
| EU/1/17/1221/008 | 63 (3 x 21) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC)  |
| EU/1/17/1221/009 | 126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC) |
| EU/1/17/1221/010 | 126 (3 x 42) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC) |
| EU/1/17/1221/011 | 189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PCTFE/PVC) |
| EU/1/17/1221/012 | 189 (3 x 63) comprimate filmate (în blistere PA/Al/PVC) |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kisqali 200 mg

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|-----------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisqali 200 mg comprimate filmate  
ribociclib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Luni  
Marți  
Miercuri  
Joi  
Vineri  
Sâmbătă  
Duminică

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Kisqali 200 mg comprimate filmate** ribociclib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Kisqali și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kisqali
3. Cum să utilizați Kisqali
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kisqali
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Kisqali și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Kisqali**

Kisqali conține substanța activă ribociclib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai kinazelor ciclin dependente (CDK) 4 și 6.

##### **Pentru ce se utilizează Kisqali**

Kisqali este utilizat la pacienți cu un tip de cancer mamar numit cancer mamar cu receptori hormonali pozitivi și receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ:

- localizat la sân sau care ar fi putut să se răspândească la ganglionii limfatici din regiunea sânelui, fără răspândire detectabilă în alte părți ale corpului, care a fost îndepărtat chirurgical, și care are anumite caracteristici care cresc riscul de revenire a cancerului. Se utilizează în asociere cu un inhibitor de aromatază, care se utilizează ca terapie anticanceră hormonală (cancer mamar în stadiu incipient). Femeile care nu au ajuns la menopauză și bărbații vor fi, de asemenea, tratați cu un medicament numit agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH), care blochează secreția anumitor hormoni.
- în stadiu avansat sau metastatic. Astfel, cancerul a crescut în afara sânelui și s-a extins la ganglionii limfatici ai sânelui (avansat local) sau s-a răspândit la nivelul altor părți ale corpului (metastazat). Kisqali este utilizat împreună cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, care sunt utilizate ca terapii hormonale anticancer. Femeile care nu au ajuns la menopauză vor fi, de asemenea, tratate cu un medicament numit agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH), care blochează secreția anumitor hormoni.

##### **Cum acționează Kisqali**

Kisqali acționează prin blocarea semnalelor de creștere transmise de proteinele CDK 4 și 6, blocând creșterea și răspândirea celulelor canceroase. În cancerul mamar în stadiu incipient, poate preveni revenirea cancerului după intervenția chirurgicală (tratamentul după intervenția chirurgicală se numește terapie adjuvantă). În cancerul mamar avansat sau metastatic, acest lucru poate întârzia progresia bolii.

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care acționează Kisqali sau de ce acest medicament v-a fost prescris, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kisqali**

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră. Acestea pot diferi de informațiile generale din acest prospect.

### **Nu utilizați Kisqali**

- dacă sunteți alergică la ribociclib, arahide, soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă credeți că puteți fi alergică, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Kisqali, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră înainte de a lua Kisqali, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:**

- Dacă aveți febră, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (semne ale unui număr mic de leucocite).
- Dacă aveți orice probleme cu ficatul sau ați avut anterior orice tip de boală a ficatului.
- Dacă aveți sau ați avut tulburări ale inimii sau tulburări ale ritmului inimii, cum sunt ritm neregulat al bătailor inimii, inclusiv o tulburare numită sindrom prelungit al intervalului QT (prelungirea intervalului QT) sau concentrații mici ale potasiului, magneziului, calciului sau fosforului din sânge.

### **Dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră în timpul tratamentului cu Kisqali, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:**

- Dacă aveți o combinație între oricare dintre simptomele următoare: erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră mare, simptome similare celor ale gripei și noduli limfatici măriți (pot fi semne ale unei reacții grave la nivelul pielii).  
În cazul unei reacții grave la nivelul pielii, medicul dumneavoastră vă va spune să opriți imediat tratamentul cu Kisqali.
- Probleme respiratorii, tuse și dificultăți de respirație (pot fi semne ale unor probleme ale plămânilor sau de respirație).  
Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate întrerupe sau reduce doza de Kisqali sau poate decide să oprească definitiv tratamentul cu Kisqali.

### **Monitorizarea în timpul tratamentului cu Kisqali**

Va trebui să efectuați în mod regulat analize ale sângelui, înainte și în timpul tratamentului cu Kisqali, pentru verificarea funcției ficatului, a numărului de celule din sânge (leucocite, hematii și trombocite) și a electroliților (săruri din sânge, inclusiv potasiu, calciu, magneziu și fosfat) din organismul dumneavoastră. De asemenea, activitatea inimii dumneavoastră va fi monitorizată înainte și în timpul tratamentului cu Kisqali, cu ajutorul unui test numit electrocardiogramă (EKG). Dacă este necesar, vor fi efectuate investigații suplimentare pentru evaluarea funcției rinichilor dumneavoastră pe durata tratamentului cu Kisqali. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate să vă scadă doza de Kisqali sau să întrerupă temporar administrarea acesteia, pentru a permite ficatului dumneavoastră, rinichilor dumneavoastră, celulelor din sânge, concentrațiilor electroliților sau activității inimii dumneavoastră să revină la normal. De asemenea, medicul dumneavoastră poate decide să opriți definitiv tratamentul cu Kisqali.

### **Copii și adolescenți**

Kisqali nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Kisqali împreună cu alte medicamente**

Înainte de a lua Kisqali, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, medicamente eliberate fără prescripție medicală, preparate din plante sau suplimente alimentare, dat fiind că acestea pot influența efectul Kisqali. Spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră dacă vi s-a prescris un medicament nou după ce ați început tratamentul cu Kisqali.

Acestea includ, în special:

- Tamoxifen, un alt medicament pentru tratamentul cancerului mamar.
- Unele medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol sau posaconazol.
- Unele medicamente utilizate pentru a trata HIV/AIDS, cum sunt ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir și efavirenz.
- Unele medicamente utilizate pentru a trata convulsiile sau crizele convulsive (antiepileptice), cum sunt carbamazepina și fenitoina.
- Sunătoare (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de *Hypericum perforatum*) – un produs pe bază de plante, utilizat pentru a trata depresia și alte boli.
- Unele medicamente utilizate pentru a trata probleme ale ritmului bătăilor inimii sau tensiunea arterială mare, cum sunt amiodarona, disopiramida, procainamida, chinidina, sotalol și verapamil.
- Medicamente antimalarie, cum este clorochina.
- Antibiotice, cum sunt claritromicina, telitromicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, levofloxacina și azitromicina.
- Unele medicamente utilizate pentru sedare sau anestezie, cum este midazolam.
- Unele medicamente utilizate ca antipsihotice, cum este haloperidol.
- Medicamente utilizate pentru a trata angina pectorală, cum este bepridil.
- Metadona, utilizată pentru a trata durerea sau dependența de opioide.
- Medicamente, cum este ondansetron cu administrare intravenoasă, utilizat pentru a preveni greața și vărsăturile cauzate de chimioterapie (tratament cu medicamente pentru cancer).

Kisqali poate crește sau scădea concentrațiile din sânge ale altor medicamente. Acestea includ, mai ales:

- Medicamente utilizate pentru a trata simptomele hiperplaziei benigne de prostată, cum este alfuzosina.
- Tamoxifen, un alt medicament pentru tratamentul cancerului mamar.
- Antiaritmice, cum este amiodarona sau chinidina.
- Antipsihotice, cum este pimozida sau quetiapina.
- Medicamente utilizate pentru corectarea valorilor grăsimilor din sânge, cum sunt simvastatina sau lovastatina, pitavastatina, pravastatina sau rosuvastatina.
- Medicamente utilizate pentru a trata concentrațiile mari de zahăr din sânge (de exemplu, medicamentele pentru tratamentul diabetului zaharat), cum este metformin.
- Medicamente utilizate pentru a trata tulburările cardiace, cum este digoxina.
- Medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială pulmonară mare și disfuncția erectilă, cum este sildenafil.
- Medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială mică sau migrena, cum este ergotamina sau dihidroergotamina.
- Unele medicamente utilizate pentru a trata convulsiile epileptice sau pentru sedare sau anestezie, cum este midazolam.
- Medicamente utilizate pentru a trata tulburările de somn, cum este triazolam.
- Analgezice, cum sunt alfentanil și fentanil.
- Medicamente utilizate pentru a trata tulburările gastro-intestinale, cum este cisaprida.
- Medicamente utilizate pentru prevenția rejetului de organ, cum sunt tacrolimus, sirolimus și ciclosporina (utilizate, de asemenea, pentru tratarea inflamației în poliartrita reumatoidă și psoriazis).
- Everolimus, utilizat pentru câteva tipuri de cancer și scleroză tuberoasă (utilizat și pentru a preveni respingerea unui organ transplantat).

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigură că medicamentul dumneavoastră este unul dintre medicamentele enumerate mai sus.

### **Kisqali împreună cu alimente și băuturi**

**Nu consumați grepfruit sau alimente care conțin grepfruit sau sucuri care conțin grepfruit** în timpul tratamentului cu Kisqali. Acestea pot modifica felul în care Kisqali este procesat în organismul dumneavoastră și pot crește cantitatea de Kisqali din sângele dumneavoastră.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri asociate cu administrarea Kisqali în timpul sarcinii.

### Sarcina și femeii aflate la vârsta fertilă

Kisqali nu trebuie utilizat în timpul sarcinii deoarece poate avea efecte negative asupra copilului nenăscut. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă, trebuie să obțineți un rezultat negativ la testul de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Kisqali. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente (de exemplu, contracepție de tip dublă barieră, cum sunt prezervativul și diafragma) în timpul administrării Kisqali și timp de minimum 21 zile de la ultima doză. Întrebați medicul despre opțiuni de contracepție eficientă.

### Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul administrării Kisqali și timp de minimum 21 zile de la ultima doză.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Tratamentul cu Kisqali poate duce la apariția oboselii, amețelii sau senzației de învârtire. Prin urmare, trebuie să fiți precaută când conduceți vehicule sau folosiți utilaje în timpul tratamentului cu Kisqali.

### **Kisqali conține lecitină din soia**

Dacă sunteți alergică la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

## **3. Cum să utilizați Kisqali**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va spune exact câte comprimate să luați și în ce zile. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigură. Nu modificați doza de Kisqali sau programul de administrare, fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Nu depășiți doza recomandată prescrisă de medicul dumneavoastră.

### **Cât Kisqali trebuie să luați**

|                                                                                                                                                                                                              | <b>Doza inițială recomandată de Kisqali</b> | <b>Număr de comprimate</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| Cancer mamar în stadiu incipient                                                                                                                                                                             | 400 mg o dată zilnic                        | 2 comprimate a câte 200 mg |
| Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic                                                                                                                                                                | 600 mg o dată zilnic                        | 3 comprimate a 200 mg      |
| Notă: Un ciclu de tratament durează 28 zile. Luați Kisqali o dată pe zi, numai în zilele 1 până la 21 dintr-un ciclu de 28 zile.<br><b>Nu trebuie să luați Kisqali în zilele 22 până la 28 ale ciclului.</b> |                                             |                            |

- Cutia exterioară a ambalajului Kisqali include un „calendar” care vă permite să urmăriți administrarea dozei zilnice de Kisqali, încercuind fiecare comprimat pe care îl luați în decursul ciclului de 28 zile.
- Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Kisqali să luați. În anumite situații (de exemplu, în cazul problemelor ficatului sau rinichilor), medicul vă poate recomanda să luați o doză mai mică de Kisqali.

Este foarte important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Dacă prezentați anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați o doză mai mică, să întrerupeți temporar administrarea sau să opriți permanent Kisqali.

### **Când să luați Kisqali**

Luați Kisqali o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, de preferat, dimineața. Acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să luați medicamentul și să observați orice reacții adverse care pot apărea astfel încât să puteți contacta prompt medicul dumneavoastră.

### **Cum să luați Kisqali**

Comprimatele de Kisqali trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite). Nu luați niciun comprimat care este rupt, fisurat sau care nu este intact.

### **Kisqali împreună cu alimente și băuturi**

Trebuie să luați Kisqali o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, de preferat, dimineața. Puteți lua medicamentul cu sau fără alimente.

### **Cât timp trebuie să luați Kisqali**

Luați Kisqali o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 dintr-un ciclu de 28 zile. Continuați tratamentul cu Kisqali atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

În cancerul mamar în stadiu incipient, se recomandă o durată maximă a tratamentului de 3 ani. În cancerul mamar în stadiu avansat sau metastatic, acesta este un tratament pe termen lung. Medicul dumneavoastră va monitoriza în mod regulat starea dumneavoastră, pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

### **Dacă utilizați mai mult Kisqali decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate sau dacă cineva ia medicamentul dumneavoastră, contactați imediat un medic sau spitalul pentru recomandări. Arătați ambalajul Kisqali. Poate fi necesară administrarea de tratament medical.

### **Dacă omiteți o doză de Kisqali**

Dacă vomitați după administrarea unei doze sau uitați să administrați o doză, săriți peste doza omisă în acea zi. Luați doza următoare în ziua următoare, la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă. În schimb, așteptați până când este momentul administrării dozei următoare programate, apoi luați doza obișnuită.

### **Dacă încetați să utilizați Kisqali**

Dacă considerați că doza dumneavoastră este prea mare sau prea mică, contactați medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea Kisqali dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru. Întreruperea tratamentului cu Kisqali poate duce la agravarea stării dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Citiți cu atenție această secțiune. Sunt prezentate mai întâi reacțiile adverse care pot fi grave („**Unele reacții adverse pot fi grave**”), urmate de alte reacții adverse („**Alte reacții adverse posibile**”) în ordinea descrescătoare a frecvenței.

##### **Cancer mamar în stadiu incipient**

**Unele reacții adverse pot fi grave.**

**Medicul dumneavoastră vă poate cere să luați o doză mai mică, să întrerupeți tratamentul cu Kisqali sau să îl opriți definitiv. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul tratamentului cu Kisqali:**

- Febră, transpirație sau frisoane, tuse, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, respirație cu dificultate, sânge în spută, ulcerații la nivelul corpului, zone calde sau dureroase pe corp, diaree sau durere de stomac sau senzație de oboseală intensă (semne sau simptome ale infecțiilor). *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).*
- Febră, frisoane, stare de slăbiciune și infecții frecvente, cu simptome cum sunt durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii. Acestea pot fi semne fie ale unui număr scăzut de leucocite (*foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*), fie ale unui nivel scăzut de limfocite, care sunt tipuri de celule albe sanguine (*frecvente, pot afecta până la 1 din 10 persoane*).
- Valori anormale ale analizelor de sânge privind starea ficatului (valori anormale ale analizelor funcției ficatului). *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).*
- Sângerare sau învinețire spontane (semne ale unui nivel mic al trombocitelor). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Nivel scăzut de potasiu în sânge, care poate determina afectarea ritmului inimii. *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Durere sau disconfort în piept, modificarea ritmului inimii (bătăi rapide sau lente), palpitații, senzație de confuzie, leșin, amețală, buze vineții, respirație dificilă, umflare (edem) la nivelul membrelor inferioare sau pielii (semne ale unor probleme ale inimii). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Oboseală, mâncărime și îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, greață sau vărsături, pierdere a poftei de mâncare, durere în partea dreaptă de sus a stomacului (abdomenului), urină de culoare închisă sau de culoare maronie, sau dacă prezentați sângerări sau învinețire care apar mai ușor decât este normal (acestea pot fi semne ale unei probleme a ficatului). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Inflamație a plămânilor, care poate cauza tuse uscată, durere în piept, febră, scurtarea respirației și dificultăți de respirație (acestea pot fi semne ale bolii pulmonare interstițiale/pneumoniei, care, dacă sunt severe, pot pune viața în pericol). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii, cu un singur episod de febră de minimum 38,3°C sau febră peste 38°C timp de mai mult de o oră și/sau cu infecție (neutropenie febrilă). *Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).*

##### **Alte reacții adverse posibile**

Alte reacții adverse posibile includ reacțiile enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

##### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Durere în gât, secreții nazale, febră (semne ale unei infecții ale căilor respiratorii)
- Urinare dureroasă și frecventă (semne ale unei infecții a căilor urinare)
- Greață (senzație de rău)
- Durere de cap
- Fatigabilitate (oboseală)
- Astenie (slăbiciune)
- Alopecie (cădere sau subțiere a părului)
- Diaree

- Constipație
- Tuse
- Durere la nivelul abdomenului
- Febră (temperatură crescută a corpului)

**Frecvente** (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Erupții trecătoare pe piele
- Amețeală sau stare de confuzie
- Oboseală, paloare a pielii (semn posibil al numărului mic de hematii, anemie)
- Vărsături
- Prurit (mâncărime)
- Edem periferic (mâini, glezne sau picioare umflate)
- Dispnee (scurtare a respirației, dificultate la respirație)
- Stomatită (ulcerații la nivelul gurii, cu inflamare a gingiilor)
- Durere orofaringiană (durere în gât)
- Nivel scăzut de calciu în sânge, care pot duce uneori la apariția crampelor
- Poftă de mâncare redusă
- Rezultat anormal al analizelor funcției rinichilor (concentrație mare de creatinină în sânge)

**Cancer mamar în stadiu avansat sau metastatic**

Unele reacții adverse pot fi grave.

**Medicul dumneavoastră vă poate cere să luați o doză mai mică, să întrerupeți tratamentul cu Kisqali sau să îl opriți definitiv. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul tratamentului cu Kisqali:**

- Febră, transpirație sau frisoane, tuse, simptome similare gripei, scădere în greutate, scurtare a respirației, sânge în spută, ulcerații la nivelul corpului, zone calde sau dureroase pe corp, diaree sau durere stomacală sau senzație de oboseală extremă (semne sau simptome ale infecțiilor). *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).*
- Febră, frisoane, stare de slăbiciune și infecții frecvente, cu simptome cum sunt durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (semne ale unui număr scăzut de leucocite sau limfocite, care sunt tipuri de celule albe sanguine). *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).*
- Valori anormale ale analizelor de sânge privind starea ficatului (valori anormale ale analizelor funcției ficatului). *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).*
- Sângerare sau învinețire spontane (semne ale unui nivel mic al trombocitelor). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii, cu un singur episod de febră de minimum 38,3°C sau febră peste 38°C timp de mai mult de o oră și/sau cu infecție (neutropenie febrilă). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Oboseală, mâncărime și îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, greață sau vărsături, pierdere a poftei de mâncare, durere în partea dreaptă de sus a stomacului (abdomenului), urină de culoare închisă sau de culoare maronie, sau dacă prezentați sângerări sau învinețire care apar mai ușor decât este normal (acestea pot fi semne ale unei probleme a ficatului). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Concentrații mici ale potasiului din sânge, ceea ce ar putea duce la tulburări ale ritmului inimii. *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Durere sau disconfort în piept, modificări ale ritmului bătăilor inimii (bătăi rapide sau lente), palpitații, senzație de confuzie, leșin, amețeală, colorarea în albastru a buzelor, scurtare a respirației, umflare (edem) la nivelul membrelor inferioare sau pielii (acestea pot fi semne ale unor probleme cu inima). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*
- Inflamație a plămânilor, care poate cauza tuse uscată, durere în piept, febră, scurtarea respirației și dificultăți de respirație (acestea pot fi semne ale bolii pulmonare interstițiale/pneumonitei, care, dacă sunt severe, pot pune viața în pericol). *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane).*

- Infecție gravă cu frecvență cardiacă crescută, scurtarea respirației sau respirație rapidă, febră și frisoane (acestea pot fi semne ale sepsisului care este o infecție a sângelui, care poate amenința viața). *Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).*
- Reacție gravă pe piele care ar putea include o combinație între oricare dintre simptomele următoare: erupții trecătoare pe piele, înroșirea pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră mare, simptome similare celor ale gripei și noduli limfatici măriți (necroliză epidermică toxică [NET]). *Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).*

### **Alte reacții adverse posibile**

Alte reacții adverse posibile includ reacțiile enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Oboseală, paloare a pielii (semn posibil al numărului mic de hematii, anemie)
- Durere în gât, secreții nazale, febră (semne ale unei infecții ale căilor respiratorii)
- Urinare dureroasă și frecventă (semne ale unei infecții a căilor urinare)
- Poftă de mâncare redusă
- Durere de cap
- Amețelă sau stare de confuzie
- Dispnee (scurtare a respirației, dificultate la respirație)
- Tuse
- Greață (senzație de rău)
- Diaree
- Vărsături
- Constipație
- Durere abdominală (de stomac)
- Stomatită (ulcerații la nivelul gurii, cu inflamare a gingiilor)
- Dispepsie (stomac deranjat, indigestie, arsuri la nivelul stomacului)
- Alopecie (cădere sau subțiere a părului)
- Erupții trecătoare pe piele
- Prurit (mâncărime)
- Durere de spate
- Fatigabilitate (oboseală)
- Edem periferic (mâini, glezne sau picioare umflate)
- Febră cu valori mari (febră)
- Astenie (stare de slăbiciune)

### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Durere abdominală, greață, vărsături și diaree (semne de gastroenterită, care este o infecție la nivelul tractului gastrointestinal)
- Concentrații mici ale calciului din sânge, care pot duce uneori la apariția crampelor
- Concentrații mici ale fosfatului din sânge
- Vertij (senzație de învârtire)
- Lăcrimare în exces
- Senzație de uscăciune la nivelul ochilor
- Concentrații mici ale potasiului din sânge, care pot duce la tulburări ale bătailor inimii
- Disgeuzie (gust neobișnuit în gură)
- Piele uscată
- Eritem (înroșire a pielii)
- Vitiligo (pierderea culorii pielii pe porțiuni de piele)
- Durere orofaringiană (durere în gât)
- Senzație de gură uscată
- Rezultat anormal al analizelor funcției rinichilor (concentrație mare de creatinină în sânge)

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- O reacție pe piele cu puncte sau pete roșii cu aspect de țintă sau „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Kisqali**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Farmacie: A se păstra la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 10 luni.

Pacient: A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de până la 2 luni. A se păstra în ambalajul original.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau orice semne că s-a umblat la medicament.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Kisqali**

- Substanța activă este ribociclib. Fiecare comprimat filmat conține succinat de ribociclib, echivalent cu ribociclib 200 mg.
- Celelalte componente sunt:  
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină; crospovidonă tip A; hidroxipropilceluloză de joasă substituție; stearat de magneziu; dioxid de siliciu coloidal anhidru.  
Filmul comprimatului: oxid negru de fer (E172); oxid roșu de fer (E172); lecitină din soia (E322) (vezi „Kisqali conține lecitină din soia” de la pct. 2); alcool polivinilic (parțial hidrolizat); talc; dioxid de titan (E171); gumă xantan.

### **Cum arată Kisqali și conținutul ambalajului**

Kisqali este disponibil sub formă de comprimate filmate, în blistere.

Comprimatele filmate sunt de culoare gri-violet deschis, fără linie mediană, rotunde, marcate cu „RIC” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă față.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: ambalaje conținând 21, 42 sau 63 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 63 (3 cutii a câte 21), 126 (3 cutii a câte 42) sau 189 (3 cutii a câte 63) comprimate filmate.

Ambalajele de Kisqali care conțin 63 comprimate sunt destinate utilizării de către pacienții care iau doza zilnică de ribociclib de 600 mg (3 comprimate o dată pe zi).

Ambalajele de Kisqali care conțin 42 comprimate sunt destinate utilizării de către pacienții care iau doza zilnică de ribociclib de 400 mg (2 comprimate o dată pe zi).

Ambalajele de Kisqali care conțin 21 comprimate sunt destinate utilizării de către pacienții care iau cea mai mică doză zilnică de ribociclib de 200 mg (1 comprimat o dată pe zi).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Germania

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>