

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kisqali 200 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene ribociclib succinato, equivalente a 200 mg di ribociclib.

#### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,344 mg di lecitina di soia. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film. Viola grigiastra chiara, non divisibile, rotonda, curva con bordi smussati (diametro approssimativo: 11,1 mm), con impresso "RIC" su un lato e "NVR" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Kisqali, in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con cancro della mammella in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina.

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Kisqali deve essere iniziato da un medico esperto nell'impiego di terapie antitumorali.

#### Posologia

La dose raccomandata è 600 mg (tre compresse rivestite con film da

200 mg) di ribociclib una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di pausa dal trattamento, risultante in un ciclo completo di trattamento di 28 giorni. Il trattamento deve continuare fino a quando la paziente trae beneficio clinico dalla terapia o fino a quando si verifica una tossicità inaccettabile.

Kisqali deve essere somministrato insieme a 2,5 mg di letrozolo o insieme ad un altro inibitore dell'aromatasi o insieme a fulvestrant 500 mg. Quando Kisqali viene somministrato in associazione a un inibitore dell'aromatasi, l'inibitore dell'aromatasi deve essere assunto per via orale una volta al giorno ininterrottamente per tutto il ciclo di 28 giorni. Si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dell'inibitore dell'aromatasi per ulteriori dettagli.

Quando Kisqali viene somministrato in associazione a fulvestrant, fulvestrant deve essere somministrato per via intramuscolare ai giorni 1, 15 e 29, e successivamente una volta al mese. Si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di fulvestrant per ulteriori dettagli.

Il trattamento delle donne in pre/perimenopausa con le associazioni approvate per Kisqali deve anche includere la somministrazione di un agonista LHRH secondo pratica clinica locale.

Kisqali può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 4.5). Le pazienti devono essere incoraggiate ad assumere la loro dose approssimativamente ogni giorno alla stessa ora, preferibilmente al mattino. Se la paziente vomita dopo aver assunto una dose o dimentica una dose, non deve essere assunta in quel giorno una dose aggiuntiva. La dose successiva prescritta deve essere assunta alla solita ora.

#### Modifiche della dose

La gestione di reazioni avverse severe o intollerabili (AEs) può richiedere l'interruzione temporanea della dose, la riduzione o la sospensione di Kisqali. Se è necessaria una riduzione della dose, le linee guida per la riduzione della dose raccomandata sono elencate nella Tabella 1.

**Tabella 1** Linee guida per la modifica della dose raccomandata

	Kisqali	
	Dose	Numero di compresse da 200 mg
Dose iniziale	600 mg/die	3
Prima riduzione della dose	400 mg/die	2
Seconda riduzione della dose	200 mg*/die	1

\* Se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 200 mg/die, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Le Tabelle 2, 3, 4, 5 e 6 sintetizzano le raccomandazioni per l'interruzione della somministrazione, la riduzione o l'interruzione definitiva di Kisqali nella gestione di specifiche AEs. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascuna paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio (vedere

paragrafo 4.4). Prima di iniziare il trattamento con Kisqali deve essere eseguito un emocromo completo (CBC). Dopo l'inizio del trattamento, l'emocromo completo deve essere monitorato ogni 2 settimane per i primi 2 cicli, all'inizio di ciascuno dei 4 cicli successivi, poi secondo pratica clinica.

**Tabella 2 Modifica e gestione della dose - Neutropenia**

	<b>Grado 1 o 2*</b> (ANC 1.000/mm <sup>3</sup> - <LLN)	<b>Grado 3*</b> (ANC 500 - <1.000/mm <sup>3</sup> )	<b>Grado 3* neutropenia febbrile**</b>	<b>Grado 4*</b> (ANC <500/mm <sup>3</sup> )
<b>Neutropenia</b>	Non è necessaria alcuna modifica della dose.	Interrompere il trattamento fino al ripristino del grado <2. Riprendere Kisqali usando la stessa dose. Se la tossicità ritorna al grado 3: interrompere il trattamento fino al recupero del grado <2, poi riprendere Kisqali e ridurre la dose di un livello.	Interrompere il trattamento fino al ripristino del grado <2. Riprendere Kisqali e ridurre la dose di un livello.	Interrompere il trattamento fino al ripristino del grado <2. Riprendere Kisqali e ridurre la dose di un livello.
* Classificazione secondo la Versione 4.03 CTCAE (CTCAE = Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi) ** Grado 3 neutropenia con un solo episodio di febbre >38,3°C (o oltre 38°C per più di un'ora e/o infezione concomitante) ANC = conta assoluta dei neutrofili; LLN = limite inferiore della norma				

Prima di iniziare il trattamento con Kisqali devono essere effettuati i test di funzionalità epatica. Dopo l'inizio del trattamento, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti ogni 2 settimane per i primi

2 cicli, all'inizio di ciascuno dei 4 cicli successivi, poi secondo pratica clinica. Se si notano anomalie di grado >2, si raccomanda un monitoraggio più frequente.

**Tabella 3 Modifica e gestione della dose - Tossicità epatobiliare**

	<b>Grado 1*</b> (>ULN - 3 volte l'ULN)	<b>Grado 2*</b> (>3 a 5 volte l'ULN)	<b>Grado 3*</b> (>5 a 20 volte l'ULN)	<b>Grado 4*</b> (>20 volte l'ULN)
<b>Aumenti di AST e/o ALT rispetto al basale**, senza aumento della bilirubina totale superiore a 2 volte l'ULN</b>	Non è necessaria alcuna modifica della dose.	Grado al basale <2: Interrompere il trattamento fino a raggiungere un livello < al grado al basale, poi riprendere Kisqali alla stessa dose. Se la tossicità ritorna al grado 2, riprendere l'assunzione di Kisqali alla dose successiva più bassa.  Grado al basale = 2: Non interrompere il trattamento.	Interrompere il trattamento di Kisqali fino a raggiungere un livello < al grado al basale, poi riprendere l'assunzione alla dose successiva più bassa. Se ritorna al grado 3, interrompere la somministrazione di Kisqali.	Interrompere definitivamente la somministrazione di Kisqali.
<b>Aumenti combinati di AST e/o ALT insieme all'aumento di bilirubina totale, in assenza di colestasi</b>	Se le pazienti sviluppano ALT e/o AST > 3 volte l'ULN insieme alla bilirubina totale >2 volte l'ULN indipendente dal grado al basale, interrompere definitivamente l'assunzione di Kisqali.			
* Classificazione secondo la Versione 4.03 CTCAE (CTCAE = Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi) ** Basale = prima di iniziare il trattamento ULN = limite superiore della norma				

Prima di iniziare il trattamento con Kisqali deve essere valutato l'ECG. Dopo l'inizio del trattamento, l'ECG deve essere ripetuto approssimativamente al giorno 14 del primo ciclo di trattamento e all'inizio del

secondo ciclo di trattamento, poi secondo pratica clinica. In caso di prolungamento del QTcF durante il trattamento, si raccomanda un monitoraggio di ECG più frequente.

**Tabella 4 Modifica e gestione della dose - Prolungamento del QT**

<b>ECG con QTcF &gt;480 msec</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Il trattamento deve essere interrotto.</li> <li>Se il prolungamento del QTcF si risolve a &lt;481 msec riprendere il trattamento alla dose successiva più bassa.</li> <li>Se il QTcF &gt;481 msec si ripresenta, interrompere il trattamento fino a che il QTcF si risolve a &lt;481 msec e poi riprendere Kisqali alla dose successiva più bassa.</li> </ol>
<b>ECG con QTcF &gt;500 msec</b>	Se il QTcF è maggiore di 500 msec, interrompere il trattamento con Kisqali fino a che il QTcF è <481 msec poi riprendere Kisqali alla dose successiva più bassa.  Se il prolungamento dell'intervallo QTcF è maggiore di 500 msec o maggiore di 60 msec rispetto al basale e si verifica in combinazione con torsione di punta o con tachicardia ventricolare polimorfa o segni/sintomi di grave aritmia, interrompere definitivamente il trattamento con Kisqali.

**Tabella 5 Modifica e gestione della dose - ILD/polmonite\***

<b>ILD/polmonite</b>	<b>Grado 1*</b> (asintomatico)	<b>Grado 2*</b> (sintomatico)	<b>Grado 3 or 4*</b> (grave)
	Non è necessaria alcuna modifica della dose. Avviare la terapia medica appropriata e monitorare come clinicamente indicato.	Interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado <1, quindi riprendere l'assunzione di Kisqali alla dose successiva più bassa**.	Interrompere definitivamente Kisqali
*Classificazione secondo la Versione 4.03 CTCAE (CTCAE = Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi) ** Quando si considera la ripresa del trattamento con Kisqali, deve essere eseguita una valutazione individualizzata del rapporto beneficio-rischio ILD = malattia polmonare interstiziale			

**Tabella 6 Modifica e gestione della dose - Altre tossicità\***

Altre tossicità	Grado 1 o 2**	Grado 3**	Grado 4**
	Non è necessaria alcuna modifica della dose. Iniziare la terapia medica appropriata e monitorare secondo pratica clinica.	Interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado $\leq 1$ , poi riprendere l'assunzione di Kisqali alla stessa dose. Se la tossicità ritorna al grado 3: riprendere l'assunzione di Kisqali alla dose successiva più bassa.	Interrompere definitivamente Kisqali.
* Escludendo neutropenia, epatotossicità, intervallo QT prolungato e ILDPolmonite. ** Classificazione secondo la Versione 4.03 CTCAE (CTCAE = Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi)			

Fare riferimento al RCP per le linee guida della modifica della dose relativa alla co-somministrazione dell'inibitore dell'aromatasi, del fulvestrant o del LHRH agonista e per altre informazioni relative alla sicurezza in caso di tossicità.

#### Modifica della dose per l'assunzione di Kisqali con inibitori potenti del CYP3A4

L'uso concomitante di inibitori potenti di CYP3A4 deve essere evitato e deve essere considerato l'uso concomitante di un medicinale alternativo con minore possibilità di inibire CYP3A4. Se le pazienti devono assumere un inibitore potente di CYP3A4 in concomitanza con ribociclib, la dose di Kisqali deve essere ridotta a 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5). Nelle pazienti in cui la dose giornaliera di ribociclib è stata ridotta a 400 mg e nelle quali l'inizio della somministrazione di un inibitore potente del CYP3A4 non può essere evitata, la dose deve essere ulteriormente ridotta a 200 mg. Nelle pazienti in cui la dose giornaliera di ribociclib è stata ridotta a 200 mg e nelle quali l'inizio della somministrazione con un inibitore potente del CYP3A4 non può essere evitata, il trattamento con Kisqali deve essere interrotto. A causa della variabilità delle pazienti, la modifica della dose raccomandata può non essere ottimale in tutte le pazienti, pertanto si raccomanda un attento monitoraggio dei segni di tossicità. Se l'assunzione dell'inibitore potente viene interrotta, la dose di Kisqali deve essere modificata alla dose somministrata prima dell'assunzione dell'inibitore potente del CYP3A4 dopo almeno 5 emivite dell'inibitore potente del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4, 4.5 e 5.2).

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

Non è necessaria alcuna modifica della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale severa è raccomandata una dose iniziale di 200 mg. Kisqali non è stato studiato in pazienti con carcinoma mammario con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

##### Compromissione epatica

Non è necessaria alcuna modifica della dose in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A). Le pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e severa (Child-Pugh classe C) possono avere un aumento (meno di 2 volte) dell'esposizione a ribociclib ed è raccomandata una dose iniziale di Kisqali di 400 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kisqali nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Pazienti anziani

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti al di sopra dei 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

##### Modo di somministrazione

Kisqali deve essere assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere masticate, schiacciate o aperte prima di deglutirle. Non devono essere ingerite compresse rotte, spaccate o comunque non integre.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad arachidi, soya o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Malattia viscerale critica

L'efficacia e la sicurezza di ribociclib non sono state studiate nelle pazienti con malattia viscerale critica.

##### Neutropenia

In base alla gravità della neutropenia, il trattamento con Kisqali deve essere interrotto o ridotto come descritto nella tabella 2 (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Tossicità epatobiliare

Prima di iniziare il trattamento con Kisqali, devono essere eseguiti i test di funzionalità epatica. Dopo aver iniziato il trattamento, le funzioni epatiche devono essere monitorate (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). In base alla gravità dell'aumento delle transaminasi, il trattamento con Kisqali può essere interrotto, ridotto o interrotto definitivamente come descritto nella Tabella 3 (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Non sono state stabilite raccomandazioni per pazienti che presentano livelli alti di AST/ALT di grado  $\geq 3$  al basale.

##### Intervallo QT prolungato

Nello studio E2301 (MONALEESA-7), è stato osservato un aumento dell'intervallo QTcF  $>60$  msec rispetto al basale in 14/87 pazienti (16,1%) trattate con Kisqali più tamoxifene e in 18/245 pazienti (7,3%) trattate con Kisqali più un inibitore dell'aromatasi non steroideo (NSAI). Non è raccomandata la somministrazione di Kisqali in associazione a tamoxifene (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'ECG deve essere valutato prima di iniziare il trattamento. Il trattamento con Kisqali deve essere iniziato solo in pazienti con valori di QTcF minori di 450 msec. L'ECG deve essere ripetuto approssimativamente al giorno 14 del primo ciclo e all'inizio del secondo ciclo, poi secondo pratica clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Prima di iniziare il trattamento, deve essere eseguito un monitoraggio appropriato degli elettroliti sierici (inclusi potassio, calcio, fosforo e magnesio) all'inizio dei primi 6 cicli e poi secondo pratica clinica. Qualsiasi anomalia deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Kisqali e durante il trattamento con Kisqali. L'uso di Kisqali deve essere evitato in pazienti che hanno già o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Questo include le pazienti:

- con sindrome del QT lungo;
- con malattia cardiaca non controllata o significativa, tra cui recente infarto del miocardio, compromissione cardiaca congestizia, angina instabile e bradiaritmie;
- con alterazioni elettrolitiche.

L'uso di Kisqali con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e/o potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato poiché può determinare un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTcF (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1). Se il trattamento con un inibitore potente del CYP3A4 non può essere evitato, la dose deve essere ridotta a 400 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). In base al prolungamento del QT durante il trattamento, la terapia con Kisqali può essere interrotta, ridotta o interrotta definitivamente come descritto nella Tabella 4 (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

##### Gravi reazioni cutanee

La necrolisi epidermica tossica (NET) è stata segnalata durante il trattamento con Kisqali. Se compaiono segni e sintomi che indicano gravi reazioni cutanee (ad esempio eruzione cutanea diffusa progressiva spesso con vesciche o lesioni della mucosa), Kisqali deve essere immediatamente interrotto.

##### Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Casi di ILDPolmonite sono stati segnalati con gli inibitori di CDK4/6, incluso Kisqali. In 3 studi clinici di fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] e MONALEESA-3 [F2301]), è stata segnalata una percentuale dello 0,3% di casi di qualsiasi grado, incluso 0,1% di grado 3 nel gruppo trattato con Kisqali e nessun caso nel gruppo trattato con placebo. La polmonite è stata segnalata sia nel gruppo trattato con Kisqali che nel gruppo trattato con placebo (di qualsiasi grado nello 0,4% e nessun caso di grado 3 o 4 in entrambi i gruppi di trattamento).

Sulla base della gravità dell'ILD/polmonite, che può essere fatale, può essere necessaria l'interruzione, la riduzione della dose o l'interruzione definitiva di Kisqali, come descritto nella Tabella 5 (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite che possono includere ipossia, tosse e dispnea e le modifiche della dose devono essere gestite secondo la Tabella 5 (vedere paragrafo 4.2)

#### Aumento della creatinina nel sangue

Ribociclib può causare un aumento della creatinina nel sangue in quanto inibisce i trasportatori renali OCT2 (trasportatore 2 di cationi organici) e MATE1 (proteina 1 di estrusione multifarmaco e di tossine), che sono coinvolti nella secrezione attiva di creatinina dai tubuli prossimali (vedere paragrafo 4.5). In caso di aumento della creatinina nel sangue durante il trattamento, si raccomanda di eseguire un'ulteriore valutazione della funzione renale per escludere una compromissione renale.

#### Substrato CYP3A4

Alla dose di 600 mg ribociclib è un inibitore potente del CYP3A4 e alla dose di 400 mg è un inibitore moderato del CYP3A4. Pertanto ribociclib può interagire con medicinali che sono metabolizzati attraverso il CYP3A4, determinando un aumento delle concentrazioni sieriche dei substrati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela nel caso di uso concomitante di substrati sensibili del CYP3A4 con un basso indice terapeutico e di consultare il RCP degli altri medicinali in merito alle raccomandazioni per la co-somministrazione con inibitori del CYP3A4.

#### Compromissione renale

Si stima che la dose iniziale raccomandata di 200 mg per i pazienti con compromissione renale severa si traduca in un'esposizione inferiore di circa il 45% rispetto alla dose iniziale standard nei pazienti con funzionalità renale normale. L'efficacia a questa dose iniziale non è stata studiata. Prestare cautela in pazienti con compromissione renale severa, monitorando i segni di tossicità. (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Donne in età fertile

Alle donne in età fertile deve essere consigliato l'utilizzo di un metodo contraccettivo efficace durante la terapia con Kisqali e per almeno 21 giorni dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

#### Lecitina di soya

Kisqali contiene lecitina di soya. Le pazienti che sono ipersensibili ad arachidi o soya non devono assumere Kisqali (vedere paragrafo 4.3).

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Sostanze che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di ribociclib

Ribociclib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Pertanto, i medicinali che possono influenzare l'attività dell'enzima CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di ribociclib. La co-somministrazione di ritonavir, inibitore potente del CYP3A4 (100 mg due volte al giorno per 14 giorni) con una dose singola di 400 mg di ribociclib ha aumentato l'esposizione di ribociclib ( $AUC_{inf}$ ) e la concentrazione di picco ( $C_{max}$ ) in soggetti sani rispettivamente di 3,2 e 1,7 volte, rispetto a una dose singola di 400 mg di ribociclib somministrato da solo. La  $C_{max}$  e la  $AUC_{last}$  per LEQ803 (un metabolita importante di ribociclib che rappresenta meno del 10% dell'esposizione del precursore) sono diminuite del 96% e del 98%, rispettivamente. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 come quelli di seguito elencati, ma non solo, deve essere evitato: claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir, ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamil e voriconazolo (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerato l'utilizzo di medicinali concomitanti alternativi con minore capacità di inibizione del CYP3A4 e le pazienti devono essere monitorate per le reazioni avverse (AEs) correlate a ribociclib (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). Se non può essere evitata la co-somministrazione di Kisqali con un inibitore potente del CYP3A4, la dose di Kisqali deve essere ridotta come descritto nel paragrafo 4.2. Tuttavia, non vi sono dati clinici con queste modifiche della dose. A causa della variabilità delle pazienti, le modifiche della dose raccomandata possono non essere ottimali in tutte le pazienti, pertanto si raccomanda un attento monitoraggio delle reazioni avverse correlate a ribociclib. In caso di tossicità ribociclib-correlata, la dose deve essere modificata o il trattamento deve essere interrotto fino a risoluzione della tossicità (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Se la somministrazione dell'inibitore potente del CYP3A4 viene interrotta, e dopo almeno 5 emivite dell'inibitore del CYP3A4 (fare riferimento al RCP dell'inibitore del CYP3A4 in questione), Kisqali deve essere ripreso alla stessa dose somministrata prima dell'inizio della somministrazione dell'inibitore potente del CYP3A4. Simulazioni di farmacocinetica basati sulla fisiologia (Physiologically-based pharmacokinetic, PBPK)

suggeriscono che alla dose di 600 mg di ribociclib, un inibitore moderato del CYP3A4 (eritromicina) può aumentare la  $C_{max}$  e la AUC di ribociclib allo steady state di 1,2 e 1,3 volte, rispettivamente. Per le pazienti che hanno ridotto la loro dose di ribociclib a 400 mg una volta al giorno, l'aumento della  $C_{max}$  e dell'AUC allo steady state è stato stimato essere di 1,4 e 2,8 volte, rispettivamente. Alla dose di 200 mg una volta al giorno è stato previsto un incremento dell'effetto di 1,7 e 2,8 volte rispettivamente. Non è necessaria alcuna modifica della dose di ribociclib all'inizio del trattamento con inibitori lievi o moderati del CYP3A4. Tuttavia, è raccomandato il monitoraggio delle reazioni avverse correlate a ribociclib. Le pazienti devono essere informate di evitare il consumo di pompelmo o succo di pompelmo. Questi sono noti per la capacità di inibire gli enzimi del citocromo CYP3A4 e possono aumentare l'esposizione a ribociclib.

#### Sostanze che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di ribociclib

La co-somministrazione di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4 (600 mg al giorno per 14 giorni), con una dose singola di 600 mg di ribociclib diminuisce la  $AUC_{inf}$  e la  $C_{max}$  di ribociclib, rispettivamente, del 89% e 81%, rispetto a una dose singola di 600 mg di ribociclib somministrato da solo in soggetti sani. La  $C_{max}$  di LEQ803 è aumentata di 1,7 volte e la  $AUC_{inf}$  diminuita del 27%, rispettivamente. L'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A4 può quindi determinare una riduzione dell'esposizione e di conseguenza il rischio di mancanza di efficacia. L'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A4 inclusi, ma non limitato a, fenitoina, rifampicina, carbamazepina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) devono essere evitati. Deve essere considerato l'utilizzo di un medicinale concomitante con minima o assente possibilità di induzione del CYP3A4.

L'effetto di un induttore moderato del CYP3A4 sull'esposizione di ribociclib non è stato studiato. Simulazioni di farmacocinetica basati sulla fisiologia suggeriscono che un induttore moderato del CYP3A4 (efavirenz) può diminuire la  $C_{max}$  e la AUC di ribociclib allo steady state del 51% e 70%, rispettivamente. L'uso concomitante di induttori moderati del CYP3A4 può quindi determinare una diminuzione dell'esposizione e, di conseguenza, un rischio di compromissione dell'efficacia, in particolare nelle pazienti trattate con ribociclib alle dosi di 400 mg o 200 mg una volta al giorno.

#### Sostanze la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da Kisqali

Ribociclib è un inibitore del CYP3A4 da moderato a potente e può interagire con substrati medicinali che sono metabolizzati dal CYP3A4, determinando un aumento delle concentrazioni sieriche del medicinale concomitante somministrato. La co-somministrazione di midazolam (substrato del CYP3A4) con dosi multiple di Kisqali (400 mg) ha aumentato l'esposizione di midazolam del 280% (3,80 volte) in soggetti sani, rispetto alla somministrazione di midazolam da solo. Simulazioni con l'utilizzo di modelli farmacocinetici basati sulla fisiologia suggeriscono che con la somministrazione di Kisqali alla dose clinicamente rilevante di 600 mg è previsto un aumento della AUC di midazolam di 5,2 volte. Pertanto, in generale, quando ribociclib è co-somministrato con altri medicinali, deve essere consultato il RCP dell'altro medicinale per le raccomandazioni in materia di co-somministrazione con inibitori del CYP3A4. Si raccomanda cautela in caso di uso concomitante di substrati sensibili del CYP3A4 con un basso indice terapeutico (vedere paragrafo 4.4). Può essere necessario ridurre la dose del substrato sensibile del CYP3A4 con un basso indice terapeutico, incluso, ma non limitato a: alfentanil, ciclosporina, everolimus, fentanil, sirolimus e tacrolimus, poiché ribociclib può aumentare la loro esposizione. La co-somministrazione di ribociclib a una dose di 600 mg con i seguenti substrati del CYP3A4 deve essere evitata: alfuzosina, amiodarone, cisapride, pimozone, chinidina, ergotamina, diidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam. La co-somministrazione di caffeina (substrato del CYP1A2) con dosi multiple di Kisqali (400 mg) aumenta l'esposizione alla caffeina del 20% (1,20 volte) in soggetti sani, rispetto alla somministrazione di caffeina da sola. Alla dose clinica rilevante di 600 mg, simulazioni eseguite con modelli di PBPK hanno previsto solo effetti inibitori deboli di ribociclib su substrati di CYP1A2 (aumento della AUC <2 volte).

#### Sostanze che sono substrati di trasportatori

Valutazioni *in vitro* hanno indicato che ribociclib può potenzialmente inibire l'attività di trasportatori di medicinali quali P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 e BSEP. È consigliato utilizzare cautela e monitorare la tossicità durante il trattamento concomitante con substrati sensibili di questi trasportatori e che hanno un basso indice terapeutico, inclusi, ma non limitati a: digossina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e metformina.

#### Interazioni con il cibo

Kisqali può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Medicinali che aumentano il pH gastrico

Ribociclib presenta elevata solubilità a pH uguali o inferiori a 4,5 e nei mezzi di dissoluzione biologici pertinenti (a pH 5,0 e 6,5). La co-somministrazione di ribociclib con altri medicinali che aumentano il pH gastrico non è stata valutata in uno studio clinico; tuttavia, non sono state osservate modifiche dell'assorbimento di ribociclib in un'analisi farmacocinetica di popolazione e di farmacocinetica non compartimentale.

#### Interazione farmaco-farmaco tra ribociclib e letrozolo

I dati di uno studio clinico in pazienti con cancro della mammella e l'analisi farmacocinetica di popolazione non hanno mostrato interazione tra ribociclib e letrozolo in seguito a co-somministrazione dei due medicinali.

#### Interazione farmaco-farmaco tra ribociclib e anastrozolo

I dati di uno studio clinico in pazienti con cancro della mammella non hanno mostrato interazioni clinicamente rilevanti tra ribociclib e anastrozolo in seguito alla somministrazione concomitante di questi medicinali.

#### Interazione farmaco-farmaco tra ribociclib e fulvestrant

I dati di uno studio clinico in pazienti con cancro della mammella non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti di fulvestrant sull'esposizione a ribociclib in seguito alla somministrazione concomitante di questi medicinali.

#### Interazione farmaco-farmaco tra ribociclib e tamoxifene

I dati di uno studio clinico in pazienti con cancro della mammella hanno mostrato che l'esposizione al tamoxifene è aumentata di circa 2 volte in seguito alla co-somministrazione di ribociclib e tamoxifene.

#### Interazioni farmaco-farmaco tra ribociclib e contraccettivi orali

Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco tra ribociclib e contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.6)

#### Interazioni previste

#### Medicinali antiaritmici e altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QT

Deve essere evitata la co-somministrazione di Kisqali con altri medicinali con potenziale noto di prolungamento dell'intervallo QT come i medicinali antiaritmici (tra cui, ma non solo, amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina e sotalolo) e con altri medicinali che sono noti nel prolungare l'intervallo QT (tra cui, ma non solo, cloroquina, alofantrina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina, bepridil, pimozone e ondansetron per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.4). Non è raccomandata anche la somministrazione di Kisqali in associazione a tamoxifene (vedere paragrafo 4.1, 4.4 e 5.1).

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/Contraccezione

Prima di iniziare il trattamento con Kisqali deve essere verificato lo stato di gravidanza. Le donne in età fertile che stanno assumendo Kisqali devono usare misure contraccettive efficaci (ad esempio contraccezione a doppia barriera) durante la terapia e per almeno 21 giorni dopo l'interruzione della terapia.

##### Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Sulla base dei dati sugli animali, ribociclib può causare danni al feto quando somministrato ad una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Kisqali non è raccomandato durante la gravidanza e

nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### Allattamento

Non è noto se ribociclib sia presente nel latte umano. Non ci sono dati sugli effetti di ribociclib sul lattante o sugli effetti di ribociclib sulla produzione del latte. Ribociclib e i suoi metaboliti sono passati rapidamente nel latte dei ratti in allattamento. Si raccomanda che le donne che assumono Kisqali non allattino al seno per almeno 21 giorni dopo l'ultima dose.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di ribociclib sulla fertilità. Sulla base di studi su animali, ribociclib può compromettere la fertilità negli uomini con potenziale riproduttivo (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Kisqali può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Consigliare alle pazienti di essere prudenti nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari nel caso in cui si sentano affaticate, abbiano capogiri o vertigini durante il trattamento con Kisqali (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le ADR più comuni e le ADR di grado 3/4 più comuni (segnalate con una frequenza  $\geq 20\%$  e  $\geq 2\%$ , rispettivamente) nel pool di dati aggregati per i quali la frequenza per Kisqali più qualsiasi combinazione supera la frequenza per placebo più qualsiasi combinazione erano infezioni, neutropenia, leucopenia, cefalea, tosse, nausea, stanchezza, diarrea, vomito, stipsi, alopecia ed eruzione cutanea, e infezioni, neutropenia, leucopenia, anemia, prove di funzionalità epatica anormali, linfopenia, ipofosfatemia e vomito rispettivamente. La riduzione della dose a causa di eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, si è verificata nel 37,3% delle pazienti trattate con Kisqali in studi clinici di fase III indipendentemente dall'associazione e l'interruzione permanente è stata riportata nel 7,0% delle pazienti trattate con Kisqali e con qualsiasi combinazione negli studi clinici di fase III.

##### Tabella delle reazioni avverse

La valutazione complessiva della sicurezza di Kisqali si basa sul pool di dati aggregati di 1,065 pazienti che hanno ricevuto Kisqali in combinazione con terapia endocrina (N=582 in combinazione con un inibitore dell'aromatasi e N=483 in combinazione con fulvestrant) e che sono stati inclusi negli studi in doppio cieco, randomizzati, di fase III, controllati con placebo (MONALEESA-2, sottogruppo NSAI MONALEESA-7 e MONALEESA-3) nel cancro della mammella avanzato o metastatico HR positivo, HER2 negativo. Ulteriori ADR sono state identificate dopo la commercializzazione.

La durata mediana dell'esposizione al trattamento con Kisqali nel pool di dati degli studi di fase III è stata di 21,7 mesi, con il 61,7% dei pazienti esposti  $\geq 12$  mesi. Le reazioni avverse da farmaco osservate in studi clinici di fase III (Tabella 7) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse da farmaco sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni avverse più frequenti per prime. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la frequenza per ciascuna reazione avversa è basata sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 7 Reazioni avverse da farmaco osservate nei tre studi clinici di fase III e durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio**

Reazioni avverse da farmaco	Frequenza
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Infezioni <sup>1</sup>	Molto comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia Trombocitopenia, neutropenia febbrile	Molto comune Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Appetito ridotto Ipocalcemia, ipokaliemia, ipofosfatemia	Molto comune Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Cefalea, capogiri Vertigini	Molto comune Comune
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Lacrimazione aumentata, occhio secco	Comune

<b>Patologie cardiache</b>	
Sincope	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Dispnea, tosse	Molto comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Nausea, diarrea, vomito, stipsi, stomatite, dolore addominale <sup>2</sup> , dispepsia Disgeusia	Molto comune Comune
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Epatotossicità <sup>3</sup>	Comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Alopecia, eruzione cutanea <sup>4</sup> , prurito Eritema, cute secca, vitiligine Necrolisi epidermica tossica (NET)	Molto comune Comune Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Dolore dorsale	Molto comune
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Stanchezza, edema periferico, astenia, piressia Bocca secca, dolore orofaringeo	Molto comune Comune
<b>Esami diagnostici</b>	
Prove di funzionalità epatica anormali <sup>5</sup> Creatinina ematica aumentata, QT dell'elettrocardiogramma aumentato	Molto comune Comune
<sup>1</sup> Infezioni: infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie respiratorie, gastroenterite, sepsi (<1%). <sup>2</sup> Dolore addominale: dolore addominale, dolore addominale superiore. <sup>3</sup> Epatotossicità: traumatismo epatocellulare, danno epatico da farmaci (<1%), epatotossicità, insufficienza epatica, epatite autoimmune (unico caso). <sup>4</sup> Eruzione cutanea: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa. <sup>5</sup> Prove di funzionalità epatica anormali: ALT aumentata, AST, aumentata, bilirubina ematica aumentata. * Reazioni avverse riportate durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio. Queste sono derivate da segnalazioni spontanee per le quali non è sempre possibile stabilire in modo affidabile la frequenza o la relazione causale con l'esposizione al medicinale.	

#### Descrizione delle reazioni avverse da farmaco selezionate

##### Neutropenia

La neutropenia è stata la reazione avversa da farmaco più frequente (73,7%) ed è stata riportata una diminuzione della conta dei neutrofili di grado 3 o 4 (sulla base dei risultati di laboratorio) nel 58,6% delle pazienti trattate con Kisqali in qualsiasi associazione negli studi di fase III. Tra le pazienti con neutropenia di grado 2, 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza era di 16 giorni. Il tempo mediano di risoluzione del grado  $\geq 3$  (alla normalizzazione o al grado <3) era di 12 giorni nei bracci di trattamento con Kisqali più qualsiasi associazione dopo interruzione del trattamento e/o riduzione. È stata riportata neutropenia febbrile in circa 1,4% delle pazienti esposte a Kisqali negli studi di fase III. Le pazienti devono essere istruite a segnalare prontamente stati febbrili. In base alla gravità, la neutropenia è stata gestita con monitoraggio di laboratorio, interruzione del trattamento e/o modifica della dose. La percentuale dei casi in cui è stato interrotto il trattamento a causa della neutropenia è stata bassa (0,8%) (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

##### Tossicità epatobiliare

In studi clinici di fase III, i casi di tossicità epatobiliare si sono verificati in una percentuale maggiore di pazienti nel braccio di trattamento con Kisqali in qualsiasi associazione, rispetto ai bracci di trattamento con placebo in qualsiasi associazione (23,2% rispetto a 16,5%, rispettivamente), con più eventi avversi di grado 3/4 riportati nel braccio di trattamento con Kisqali in qualsiasi associazione (11,4% rispetto a 5,4%, rispettivamente). Sono stati osservati aumenti delle transaminasi. Sono stati riportati aumenti di grado 3 o 4 delle ALT (9,7% contro 1,5%) e delle AST (6,7% contro 2,1%) nel braccio di trattamento con Kisqali e nel braccio placebo, rispettivamente. Aumenti concomitanti delle ALT o AST oltre tre volte il limite superiore del valore normale e della bilirubina totale oltre due volte il limite superiore del valore normale, con fosfatasi alcalina normale, in assenza di colestasi, si sono verificati in 6 pazienti (4 pazienti nello studio A2301 [MONALEESA-2], i cui livelli sono ritornati alla normalità entro 154 giorni e 2 pazienti nello studio F2301 [MONALEESA-3], i cui livelli sono tornati alla normalità in 121 e 532 giorni rispettivamente, dopo l'interruzione del trattamento con Kisqali). Non sono stati riportati casi simili nello studio E2301 (MONALEESA-7). Interruzioni della somministrazione della dose e/o modifiche a causa di eventi di tossicità epatobiliare sono state riportate nel 10,4% delle pazienti trattate con Kisqali in qualsiasi associazione, soprattutto a causa dell'aumento delle ALT (6,9%) e/o dell'aumento delle AST (6,1%). L'interruzione del trattamento con Kisqali in qualsiasi associazione a causa di anomalie dei test di funzionalità epatica o di epatotossicità è stata riportata, rispettivamente, nel 2,3% e 0,4% delle pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In studi clinici di fase III, gli aumenti di ALT o AST

di grado 3 o 4 si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento nell'83,2% (89/107) dei casi. Tra le pazienti che hanno avuto un aumento delle ALT/AST di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di 85 giorni per i bracci di trattamento con Kisqali in qualsiasi associazione. Il tempo mediano di risoluzione (a normalizzazione o grado  $\leq 2$ ) è stato di 22 giorni nei bracci di trattamento con Kisqali in qualsiasi associazione.

##### QT prolungato

Nello studio E2301 (MONALEESA-7), l'aumento medio di QTcF osservato rispetto al basale era di circa 10 msec più alto nel sottogruppo tamoxifene più placebo rispetto al sottogruppo NSA1 più placebo, indicando che il solo tamoxifene provocava il prolungamento del QTcF che può contribuire ai valori del QTcF osservato nel gruppo Kisqali più tamoxifene. Nel braccio di trattamento con placebo, si è verificato un aumento dell'intervallo QTcF > 60 msec rispetto al basale in 6/90 pazienti (6,7%) trattate con tamoxifene e in nessuna paziente trattata con un NSA1 (vedere paragrafo 5.2). È stato osservato un aumento dell'intervallo QTcF > 60 msec rispetto al basale in 14/87 (16,1%) pazienti trattate con Kisqali più tamoxifene e in 18/245 (7,3%) pazienti trattate con Kisqali più un NSA1. Non è raccomandato l'uso di Kisqali in associazione a tamoxifene (vedere paragrafo 5.1). In studi clinici di fase III, l'8,4% delle pazienti nel braccio di trattamento con Kisqali più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant e il 3,2% delle pazienti nei bracci di trattamento con placebo più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant hanno avuto almeno un caso di prolungamento dell'intervallo QT (compreso ECG con prolungamento del QT e sincope). La revisione dei dati di ECG ha mostrato che 14 pazienti (1,3%) hanno avuto un valore di QTcF >500 msec post-basale, e 59 pazienti (5,6%) hanno avuto un aumento di >60 msec rispetto al basale negli intervalli QTcF. Non sono stati segnalati casi di torsione di punta. Interruzioni /modifiche della dose sono state riportate nel 2,3% delle pazienti trattate con Kisqali più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant a causa del prolungamento del QT dell'elettrocardiogramma e sincope. L'analisi dei dati di ECG ha mostrato che 52 pazienti (4,9%) e 11 pazienti (1,4%), rispettivamente, nel braccio di trattamento con Kisqali più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant e nei bracci di trattamento con placebo più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant hanno avuto almeno un QTcF >480 msec post-basale. Tra le pazienti che hanno avuto un prolungamento del QTcF >480 msec, il tempo mediano di insorgenza è stato di 15 giorni indipendentemente dall'associazione e questi cambiamenti sono stati reversibili con l'interruzione del trattamento e/o riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

##### Pazienti con compromissione renale

Nei tre studi registrativi, 341 pazienti con compromissione renale lieve e 97 pazienti con compromissione renale moderata sono stati trattati con ribociclib. Non sono stati arruolati pazienti con compromissione renale

severa (vedere paragrafo 5.1). È stata riscontrata una correlazione tra il grado di compromissione renale al basale e i valori di creatinina nel sangue durante il trattamento. Sono stati osservati tassi leggermente aumentati di prolungamento dell'intervallo QT e trombocitopenia in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Per le raccomandazioni sul monitoraggio e sulla modifica della dose per queste tossicità vedere i paragrafi 4.2. e 4.4.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Esiste solo una limitata esperienza di casi noti di sovradosaggio con Kisqali. In caso di sovradosaggio, possono verificarsi sintomi quali nausea e vomito. Inoltre, può verificarsi tossicità ematologica (e.g. neutropenia, trombocitopenia) e possibile prolungamento del QTc. In tutti i casi di sovradosaggio, iniziare una terapia di supporto generale in base alle necessità.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01XE42

#### Meccanismo d'azione

Ribociclib è un inibitore selettivo della chinasi ciclina-dipendente (CDK) 4 e 6, con rispettivamente valori di inibizione del 50% (IC<sub>50</sub>) di 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039 µM (16,9 ng/ml) in saggi biochimici. Queste chinasi vengono attivate in seguito al legame alle cicline D e svolgono un ruolo cruciale nelle vie di segnalazione che portano alla progressione del ciclo cellulare e alla proliferazione cellulare. Il complesso ciclina D-CDK4/6 regola la progressione del ciclo cellulare attraverso la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (pRb). *In vitro*, ribociclib ha diminuito la fosforilazione di pRb, portando all'arresto nella fase G1 del ciclo cellulare, e riducendo la proliferazione cellulare in linee cellulari di cancro al seno. *In vivo*, il trattamento con ribociclib come agente singolo ha portato a regressioni tumorali correlate all'inibizione della fosforilazione di pRb. Gli studi *in vivo*, in modelli di xenotrapianto di cancro della mammella con recettore estrogeno-positivo derivati da pazienti, le associazioni di ribociclib e antiestrogeni (i.e. letrozolo) hanno provocato un'inibizione superiore della crescita tumorale con una regressione tumorale mantenuta e una crescita ritardata del tumore dopo l'interruzione della dose rispetto alle singole sostanze somministrate da sole. Inoltre, è stata valutata l'attività antitumorale *in vivo* di ribociclib in associazione a fulvestrant in topi immunodeficienti con xenotrapianto di cancro della mammella ZR751 ER-positivo e l'associazione con fulvestrant ha portato a completa inibizione della crescita tumorale. Quando testato in un pannello di linee cellulari di cancro al seno con stato ER conosciuto, ribociclib ha mostrato di essere più efficace nelle linee cellulari di cancro al seno ER+ rispetto a quelle ER-. Nei modelli preclinici testati fino ad ora, è stata richiesta una pRb intatta per l'attività di ribociclib.

#### Elettrofisiologia cardiaca

Sono stati raccolti ECG triplicati, in serie, a seguito di una singola dose e allo steady state per valutare l'effetto di ribociclib sull'intervallo QTc in pazienti con cancro in stadio avanzato. Un'analisi farmacocinetica-farmacodinamica comprendeva un totale di 997 pazienti trattate con ribociclib a dosi da 50 a 1200 mg. L'analisi ha suggerito che ribociclib provoca un allungamento concentrazione-dipendente dell'intervallo QTc. La variazione media stimata del QTcF rispetto al basale per 600 mg

di Kisqali in associazione a NSAI o fulvestrant era di 22,0 msec (90% IC: 20,56; 23,44) e 23,7 msec (90% IC: 22,31; 25,08) rispettivamente, alla media geometrica di C<sub>max</sub> allo steady-state rispetto a 34,7 msec (90% IC: 31,64; 37,78) in associazione a tamoxifene (vedere paragrafo 4.4).

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studio CLEEO11A2301 (MONALEESA-2)

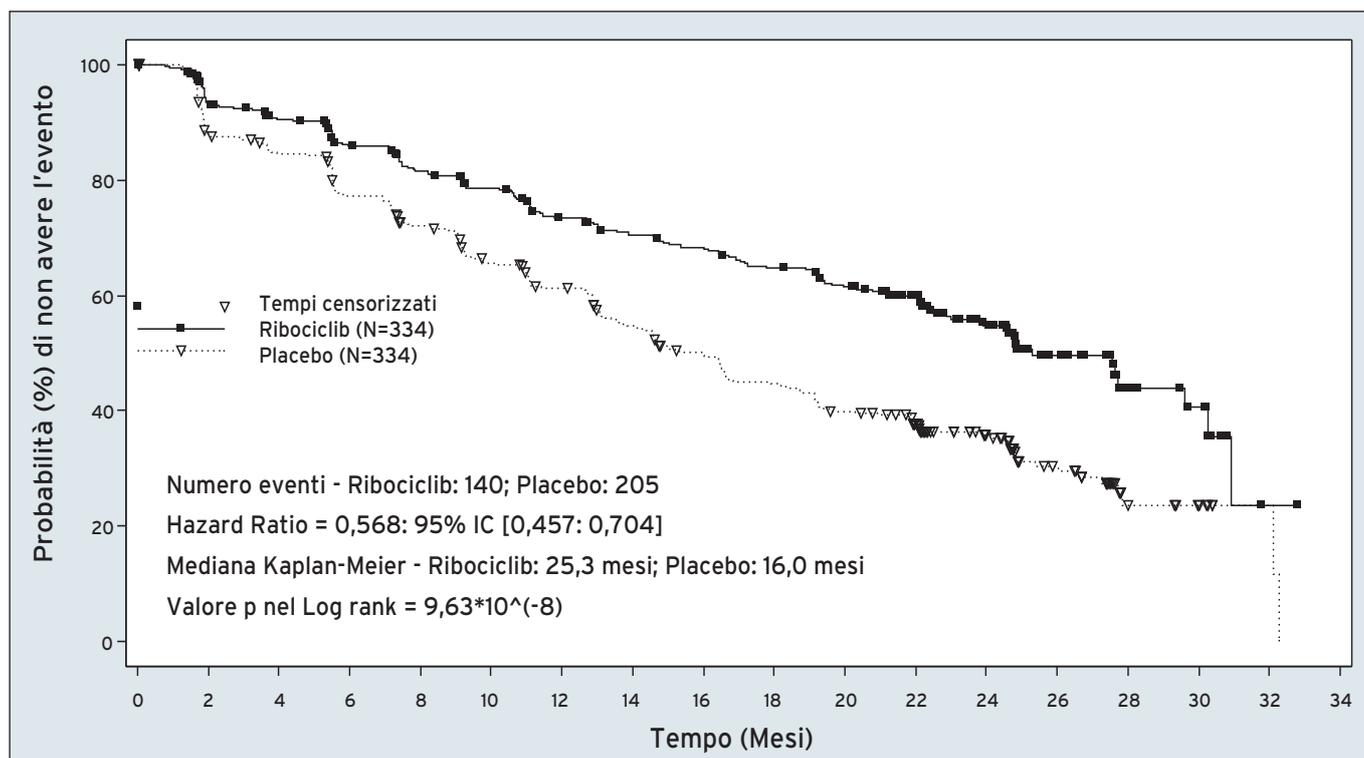
Kisqali è stato valutato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico di fase III per il trattamento di donne in post-menopausa con cancro della mammella avanzato, positivo per i recettori ormonali, HER2 negativo, non sottoposte a precedente terapia per la malattia in stadio avanzato, in associazione a letrozolo rispetto a letrozolo da solo. Un totale di 668 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 1:1 a ricevere Kisqali 600 mg e letrozolo (n=334) o placebo e letrozolo (n=334), stratificato in base alla presenza di metastasi epatiche e/o polmonari (Sì [n=292 (44%)] versus No [n=376 (56%)]). Le caratteristiche demografiche e quelle della malattia al basale erano bilanciate e comparabili tra i bracci dello studio. Kisqali è stato somministrato oralmente alla dose di 600 mg al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni senza trattamento in associazione a letrozolo 2,5 mg una volta al giorno per 28 giorni. Alle pazienti non era concesso di passare dal trattamento con placebo a quello con Kisqali durante lo studio o dopo la progressione della malattia. Le pazienti arruolate in questo studio avevano un'età media di 62 anni (da 23 a 91). Il 44,2% delle pazienti aveva più di 65 anni e, di queste, 69 pazienti avevano età superiore ai 75 anni. Le pazienti incluse erano caucasiche (82,2%), asiatiche (7,6%), e nere (2,5%). Tutte le pazienti avevano un performance status ECOG di 0 o 1. Nel braccio di trattamento con Kisqali, il 43,7% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia neoadiuvante o adiuvante e il 52,4% aveva ricevuto una terapia anti-ormonale neoadiuvante o adiuvante prima di entrare nello studio. Il 34,1% delle pazienti era de novo. Il 20,7% delle pazienti aveva solo malattia ossea e il 59,0% delle pazienti aveva malattia viscerale. Pazienti con precedenti terapie (neo)adiuvanti con anastrozolo o letrozolo devono aver completato tale terapia almeno 12 mesi prima dello studio randomizzato. L'endpoint primario dello studio è stato raggiunto all'analisi ad interim pianificata condotta dopo aver osservato l'80% di eventi di sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) secondo i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1), basata sulla valutazione dello sperimentatore su tutta la popolazione (tutte le pazienti randomizzate), e confermata da una valutazione radiologica indipendente centrale in cieco. I risultati di efficacia hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti trattate con Kisqali più letrozolo rispetto alle pazienti trattate con placebo più letrozolo nell'analisi completa (hazard ratio di 0,556, 95% IC: 0,429; 0,720, log-rank test unilaterale stratificato valore di p 0,00000329) con un effetto del trattamento clinicamente significativo. I dati sullo stato di salute globale/QoL non hanno mostrato differenze rilevanti tra il braccio di trattamento con Kisqali più letrozolo e quello con placebo più letrozolo. Un aggiornamento più maturo dei dati di efficacia (cut-off 02 Gennaio 2017) è fornito nelle Tabelle 8 e 9. La PFS mediana è stata di 25,3 mesi (95% IC: 23,0; 30,3) per le pazienti trattate con ribociclib più letrozolo e di 16,0 mesi (95% IC: 13,4; 18,2) per le pazienti trattate con placebo più letrozolo. Il 54,7% delle pazienti trattate con ribociclib più letrozolo sono state stimate essere liberi da progressione a 24 mesi rispetto al 35,9% nel braccio di trattamento con placebo più letrozolo. Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale (OS) tra il braccio di trattamento con Kisqali più letrozolo e il braccio di trattamento con placebo più letrozolo (HR 0,746 [95% IC: 0,517; 1,078]).

I dati di OS restano immaturi.

**Tabella 8 MONALEESA-2 - Risultati di efficacia (PFS) sulla base della valutazione radiologica dello sperimentatore (cut-off 02 Gennaio 2017)**

	Analisi aggiornata (cut-off 2 Gennaio 2017)	
	Kisqali più letrozolo N=334	Placebo più letrozolo N=334
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
PFS mediana [mesi] (95% IC)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Hazard ratio (95% IC)	0,568 (0,457-0,704)	
Valore di p <sup>a</sup>	9,63 x 10 <sup>-8</sup>	
IC=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; <sup>a</sup> il valore di p è ottenuto dal log-rank test stratificato unilaterale.		

Figura 1 MONALEESA-2 - Curva di Kaplan-Meier di PFS sulla base della valutazione dello sperimentatore - (02 Gennaio 2017)



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

Sono state eseguite una serie di analisi di PFS di sottogruppi pre-specificati sulla base di fattori prognostici e di caratteristiche al basale per studiare la coerenza interna dell'effetto del trattamento. Una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del braccio di trattamento con Kisqali più letrozolo è stata osservata in tutti i singoli sottogruppi delle pazienti sulla base di età, razza, precedente chemioterapia o terapia ormonale in adiuvante o neoadiuvante, interessamento epatico e/o polmonare e malattia me-

tastatica solo ossea. Questo è stato evidente nelle pazienti con metastasi epatica e/o polmonare (HR di 0,561 [95% IC: 0,424; 0,743], con una PFS mediana [mPFS] di 24,8 mesi per il braccio di trattamento con Kisqali più letrozolo contro 13,4 mesi di quello con solo letrozolo), o per le pazienti senza metastasi epatiche e/o polmonari (HR di 0,597 [95% IC: 0,426; 0,837], con una mPFS di 27,6 mesi contro 18,2 mesi). I risultati aggiornati sulla risposta complessiva e sui tassi di beneficio clinico sono mostrati nella Tabella 9.

Tabella 9 MONALEESA-2 - Risultati di efficacia (ORR, CBR) sulla base della valutazione dell'investigatore (cut-off 02 Gennaio 2017)

Analisi	Kisqali + letrozolo (% , 95% IC)	Placebo + letrozolo (% , 95% IC)	Valore di p <sup>c</sup>
Full analysis set	N=334	N=334	
Tasso di risposta globale <sup>a</sup>	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Tasso di beneficio clinico <sup>b</sup>	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Pazienti con malattia misurabile	n=257	n=245	
Tasso di risposta globale <sup>a</sup>	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Tasso di beneficio clinico <sup>b</sup>	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

<sup>a</sup>ORR: Tasso di risposta globale = percentuale di pazienti con risposta completa + risposta parziale

<sup>b</sup>CBR: Tasso di beneficio clinico = percentuale di pazienti con risposta completa + risposta parziale (+ malattia stabile o risposta non completa/malattia non in progressione  $\geq 24$  settimane)

<sup>c</sup>I valori p sono ottenuti dal test Cochran-Mantel-Haenszel chi-square unilaterale

#### Studio CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali è stato valutato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico di fase III, in donne pre e perimenopausali, per il trattamento di cancro della mammella avanzato con HR positivo e HER2 negativo in associazione a un NSAI o tamoxifene più goserelin versus placebo in associazione a un NSAI o tamoxifene più goserelin. I pazienti nello studio MONALEESA-7 non avevano ricevuto un precedente trattamento endocrino nel contesto del cancro al seno avanzato. Un totale di 672 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 1:1 per ricevere sia Kisqali 600 mg più NSAI/tamoxifene più goserelin (n=335) o placebo più NSAI/tamoxifene più goserelin (n=337), stratificati

in base a: presenza di metastasi epatiche e/o polmonari (Sì [n=344 (51,2%)] rispetto a No [n=328 (48,8%)]), precedente chemioterapia per malattia avanzata (Sì [n=120 (17,9%)] rispetto a No [n=552 (82,1%)] e partner di associazione endocrina (NSAI e goserelin [n=493 (73,4%)] rispetto a tamoxifene e goserelin [n=179 (26,6%)]). Le caratteristiche demografiche e quelle della malattia di base erano equilibrate e comparabili tra i bracci dello studio. Kisqali è stato somministrato per via orale alla dose di 600 mg al giorno per 21 giorni consecutivi, seguiti da 7 giorni di pausa del trattamento in associazione a NSAI (letrozolo 2,5 mg o anastrozolo 1 mg) o tamoxifene (20 mg) per via orale una volta al giorno per 28 giorni e goserelin (3,6 mg) per via sottocutanea ogni

28 giorni, fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Alle pazienti non è stato autorizzato il passaggio dal placebo a Kisqali durante lo studio o dopo la progressione della malattia. Non è stato inoltre consentito il passaggio a partner di associazione endocrina.

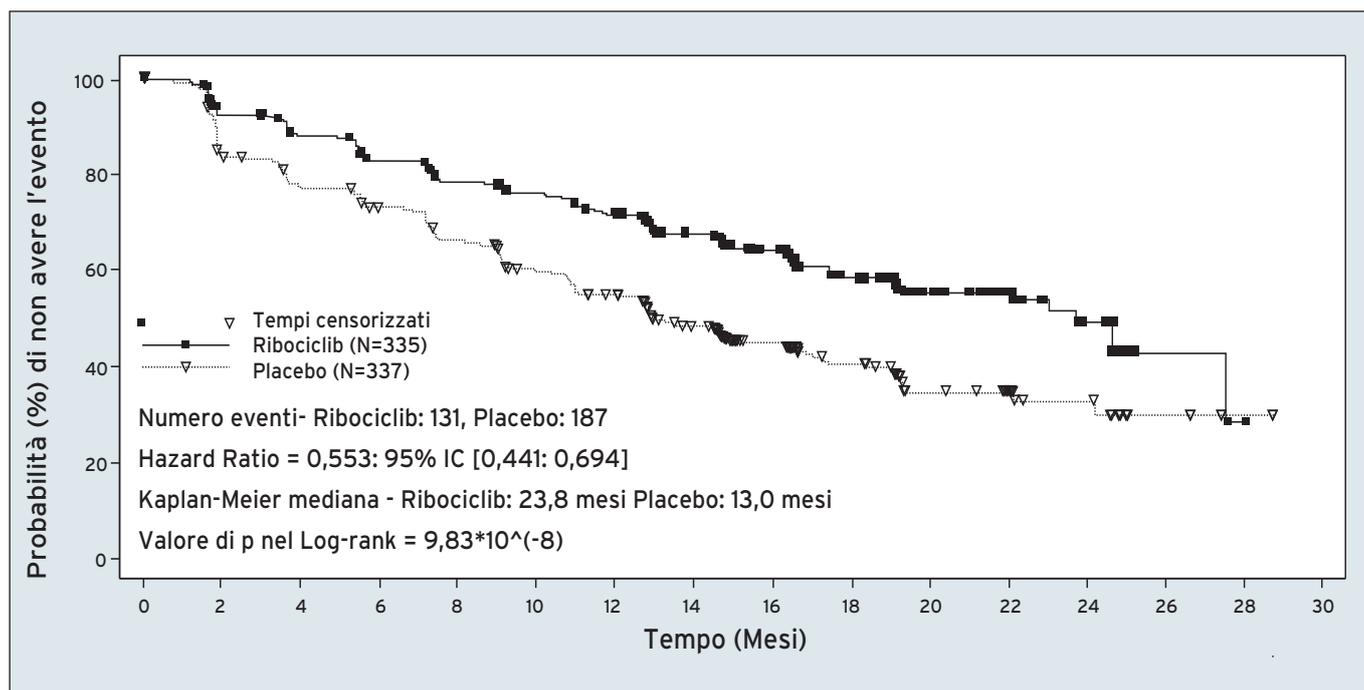
Le pazienti arruolate in questo studio avevano un'età media di 44 anni (range da 25 a 58) e il 27,7% delle pazienti aveva meno di 40 anni. La maggior parte delle pazienti incluse erano caucasiche (57,7%), asiatiche (29,5%) o di colore (2,8%) e quasi tutte le pazienti (99,0%) presentavano un performance status ECOG di 0 o 1 al basale. Prima dell'arruolamento nello studio di queste 672 pazienti, il 14% delle pazienti aveva ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica, il 32,6% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia in adiuvante e il 18,0% in neoadiuvante; il 39,6% ha ricevuto terapia endocrina nel contesto adiuvante e lo 0,7% in ambito neoadiuvante. Nello studio E2301 il 40,2% delle pazienti aveva una malattia metastatica de novo, il 23,7% aveva solo una malattia ossea e il 56,7% aveva una malattia viscerale.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario all'analisi primaria condotta

dopo 318 eventi di sopravvivenza libera da progressione (PFS) sulla base della valutazione dello sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1 nell'analisi completa (tutte le pazienti randomizzate). I risultati di efficacia primaria sono stati supportati dai risultati di PFS basati sulla valutazione radiologica centrale indipendente in cieco. Il tempo medio di follow-up al momento dell'analisi primaria di PFS era di 19,2 mesi.

Nella popolazione complessiva dello studio, i risultati di efficacia hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nelle pazienti trattate con Kisqali più NSAI/tamoxifene più goserelin rispetto alle pazienti trattate con placebo più NSAI/tamoxifene più goserelin (hazard ratio 0,553; IC 95%: 0,441; 0,694, log-rank test unilaterale stratificato, valore di p  $9,83 \times 10^{-8}$ ) con un effetto clinicamente significativo del trattamento. La PFS mediana era di 23,8 mesi (IC 95%: 19,2; NE) per le pazienti trattate con Kisqali più NSAI/tamoxifene con goserelin e 13,0 mesi (IC 95%: 11,0; 16,4) per le pazienti trattate con placebo più NSAI/tamoxifene più goserelin. La distribuzione di PFS è riassunta nella curva di Kaplan Meier per PFS nella Figura 2.

**Figura 2 MONALEESA-7 - Curva di Kaplan-Meier di PFS nella popolazione complessiva sulla base della valutazione dello sperimentatore**



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

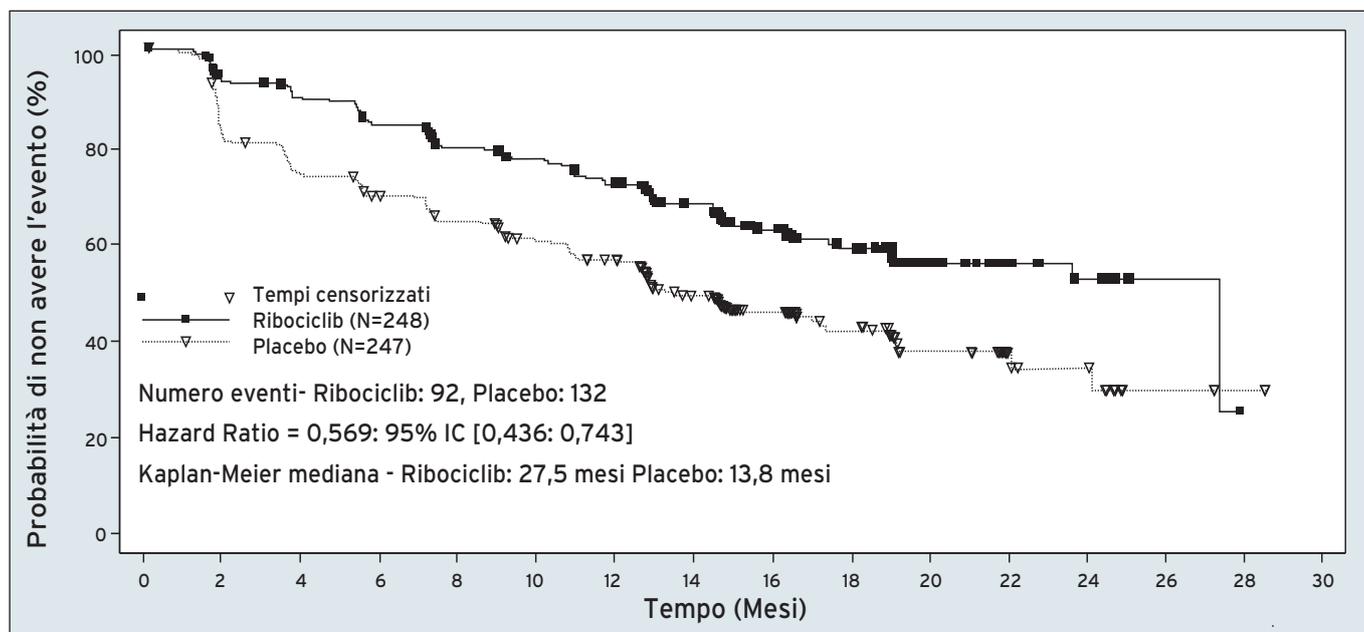
I risultati per la PFS basati sulla valutazione radiologica centrale indipendente in cieco di un sottogruppo scelto casualmente di circa il 40% delle pazienti randomizzate sono stati di supporto ai risultati di efficacia primaria sulla base della valutazione dello sperimentatore (hazard ratio di 0,427; IC 95%: 0,288; 0,633). Al momento dell'analisi primaria di PFS i dati di sopravvivenza complessiva non erano maturi con 89 (13%) di decessi (HR 0,916 [IC 95%: 0,601; 1,396]). Il tasso di risposta globale (ORR) per la valutazione dello sperimentatore basato sui criteri RECIST v1.1 era più alto nel braccio di trattamento con Kisqali (40,9%; IC 95%: 35,6; 46,2) rispetto al braccio di trattamento con placebo (29,7%;

IC 95% : 24,8; 34,6; p=0,00098). Il tasso di beneficio clinico osservato (CBR) era più alto nel braccio di trattamento con Kisqali (79,1%; IC 95%: 74,8; 83,5) rispetto al braccio di trattamento con placebo (69,7%; IC 95%: 64,8; 74,6; p=0,002). Nell'analisi pre-specificata del sottogruppo di 495 pazienti che avevano ricevuto Kisqali o placebo in associazione a NSAI più goserelin, la PFS mediana era di 27,5 mesi (IC 95%: 19,1; NE) nel sottogruppo Kisqali più NSAI e 13,8 mesi (IC 95%): 12,6; 17,4) nel sottogruppo placebo più NSAI [HR: 0,569; IC del 95%: 0,436; 0,743]. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 10 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS sono fornite nella Figura 3.

**Tabella 10 MONALEESA-7 - Risultati di efficacia (PFS) nelle pazienti trattate con NSAI**

	Kisqali più NSAI più goserelin N=248	Placebo più NSAI più goserelin N=247
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>a</sup></b>		
PFS mediana [mesi] (95% IC)	27,5 (19,1, NE)	13,8 (12,6 - 17,4)
Hazard ratio (95% IC)	0,569 (0,436, 0,743)	
CI = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti; NE = Non stimabile. <sup>a</sup> - PFS basata sulla valutazione radiologica dello sperimentatore		

**Figura 3 MONALEESA-7 - Curva Kaplan-Meier di PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore nelle pazienti che hanno ricevuto NSAI**



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

I risultati di efficacia del tasso di risposta globale (ORR) e il tasso di beneficio clinico (CBR) secondo la valutazione dello sperimentatore basata sui criteri RECIST v1.1, sono forniti nella Tabella 11.

**Tabella 11 MONALEESA-7 - Risultati di efficacia (ORR, CBR) sulla base della valutazione dello sperimentatore nelle pazienti che hanno ricevuto NSAI**

Analisi	Kisqali più NSAI più goserelin (%, 95% IC)	Placebo più NSAI più goserelin (%, 95% IC)
<b>Set analisi completa</b>	<b>N=248</b>	<b>N=247</b>
<b>Tasso di risposta globale (ORR)<sup>a</sup></b>	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
<b>Tasso beneficio clinico (CBR)<sup>b</sup></b>	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
<b>Pazienti con malattia misurabile</b>	<b>n=192</b>	<b>n=199</b>
<b>Tasso di risposta globale<sup>a</sup></b>	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
<b>Tasso beneficio clinico<sup>b</sup></b>	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)

<sup>a</sup>ORR: proporzione di pazienti con risposta completa + risposta parziale  
<sup>b</sup>CBR: proporzione di pazienti con risposta completa + risposta parziale + (malattia stabile o risposta non completa/Malattia non in progressione ≥24 settimane)

I risultati nel sottogruppo Kisqali più NSAI erano consistenti nei sottogruppi per età, razza, con precedente terapia adiuvante/ neoadiuvante o terapie ormonali, coinvolgimento epatico e/o polmonare e malattia metastatica solo ossea. Nella Tabella 12 e nelle figure 4 e 5 vengono riportati dati più maturi

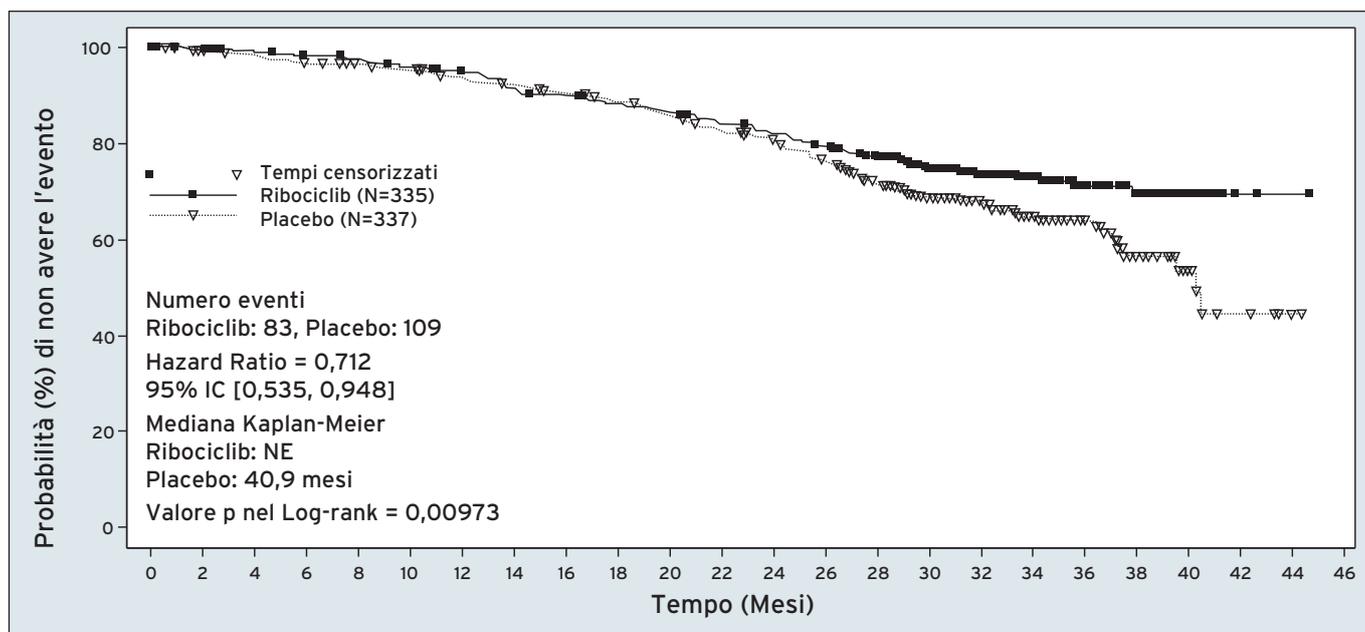
aggiornati di sopravvivenza globale (cut-off 30 novembre 2018). Nella seconda analisi di sopravvivenza globale, lo studio ha raggiunto i suoi end-point secondari dimostrando un miglioramento significativo della sopravvivenza globale.

**Tabella 12 MONALEESA-7 - Risultati di efficacia (OS)**

Sopravvivenza globale, popolazione studio globale	Analisi aggiornata (cut-off 30 Novembre 2018)	
	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Numero di eventi - n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
OS mediana [mesi] (IC 95%)	NE (NE, NE)	40,9 (37,8, NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,712 (0,535, 0,948)	
Valore di p <sup>a</sup>	0,00973	
Sopravvivenza globale, sottogruppo NSAI	Ribociclib 600 mg n=248	Placebo n=247
Numero di eventi - n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
OS mediana [mesi] (IC 95%)	NE (NE, NE)	40,7 (37,4, NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,699 (0,501, 0,976)	

IC=intervallo di confidenza, NE=non stimabile, N=numero di pazienti;  
<sup>a</sup> il valore di p è ottenuto dal Log-rank test stratificato per metastasi al polmone e/o fegato, precedente chemioterapia per la malattia in stadio avanzato, e partner endocrino per IRT (tecnologia di risposta interattiva).

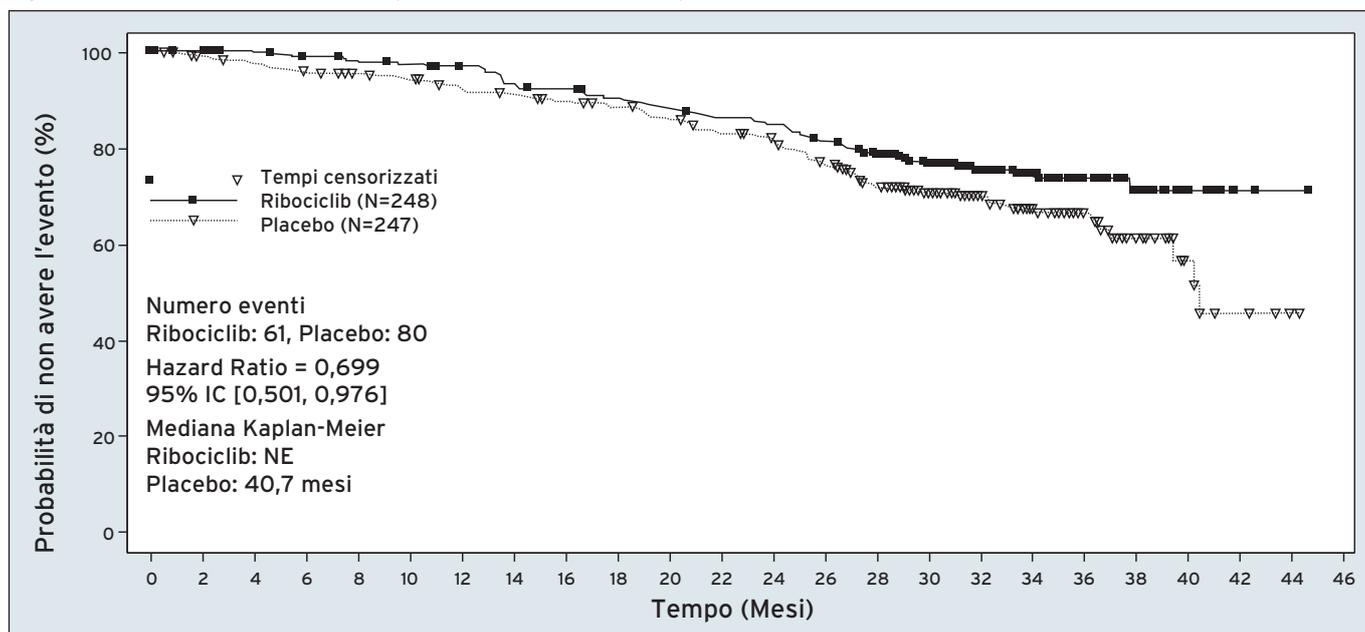
**Figura 4 MONALEESA-7 - Curva di Kaplan Meier di analisi finale di OS (data cut-off 30-Nov-2018)**



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

Log-rank test e modello di Cox sono stratificati per metastasi al polmone e/o fegato, precedente chemioterapia per la malattia in stadio avanzato, e partner per IRT.

**Figura 5 MONALEESA-7 - Curva di Kaplan Meier di finale di OS in pazienti che hanno ricevuto NSAI (cut-off 30-Nov-18)**



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

Hazard ratio è basata sul modello di Cox non stratificato.

Inoltre, la probabilità di progressione alla successiva linea di trattamento o morte (PFS2) nei pazienti che avevano ricevuto in precedenza ribociclib nello studio era inferiore rispetto ai pazienti nel braccio placebo con HR di 0,692 (IC 95%: 0,548, 0,875) nella popolazione complessiva dello studio. La PFS2 mediana era di 32,3 mesi (IC 95%: 27,6, 38,3) nel braccio placebo e non è stata raggiunta (IC 95%: 39,4, NE) nel braccio con ribociclib. Risultati simili sono stati osservati nel sottogruppo NSAI, con HR di 0,660 (IC 95%: 0,503, 0,868) e una PFS2 mediana di 32,3 mesi (IC 95%: 26,9, 38,3) nel braccio placebo rispetto a quello non raggiunto (IC 95%: 39,4, NE) nel braccio ribociclib.

**Studio CLEEO1IF2301 (MONALEESA-3)**

Kisqali è stato valutato in uno studio clinico di fase III, randomizzato 2:1 in doppio cieco, controllato con placebo, in 726 donne in postmenopausa, con cancro della mammella avanzato HR positivo e HER2 negativo, che non avevano ricevuto precedenti trattamenti endocrini o che avevano ricevuto una sola linea di trattamento endocrina precedente, in associazione a fulvestrant versus fulvestrant da solo. Le pazienti arruolate in questo studio avevano un'età media di 63 anni (range da 31 a 89). Il 46,7% delle pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni, compresi il 13,8% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Le pazienti arruolate erano caucasiche (85,3%), asiatiche (8,7%) o di colore (0,7%)

e quasi tutte le pazienti (99,7%) presentavano un performance status ECOG pari a 0 o 1. In questo studio sono state arruolate pazienti di prima e seconda linea (di cui il 19,1% aveva una malattia metastatica de novo). Prima di essere arruolate nello studio il 42,7% delle pazienti aveva ricevuto la chemioterapia nel contesto adiuvante e il 13,1% in quello neoadiuvante, mentre il 58,5% aveva ricevuto la terapia endocrina in adiuvante, il 1,4% in neoadiuvante e il 21% aveva ricevuto una precedente terapia endocrina in uno stadio avanzato. Nello studio F2301 il 21,2% aveva una malattia solo ossea e il 60,5% aveva una malattia viscerale.

#### Analisi primaria

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario all'analisi primaria condotta dopo 361 eventi di sopravvivenza libera da progressione (PFS) sulla base della valutazione dello sperimentatore e utilizzando i criteri RECIST v1.1 nel set completo di analisi (tutte le pazienti randomizzate, cut-off al 3 Novembre 2017). Il tempo mediano di follow-up al momento dell'analisi PFS primaria era di 20,4 mesi. I risultati di efficacia primaria hanno

dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nelle pazienti trattate con Kisqali più fulvestrant rispetto alle pazienti che hanno ricevuto placebo più fulvestrant nel set di analisi completo (hazard ratio di 0,593; 95% IC: 0,480; 0,732; test di classificazione unilaterale stratificato valore di  $p$   $4,1 \times 10^{-7}$ ), con una riduzione stimata del 41% del rischio relativo di progressione o morte a favore del braccio di trattamento con Kisqali più fulvestrant.

I risultati di efficacia primaria sono stati supportati da un controllo random centrale casuale del 40% degli esami di imaging attraverso una valutazione radiologica centrale indipendente in cieco (hazard ratio di 0,492; IC al 95%: 0,345, 0,703).

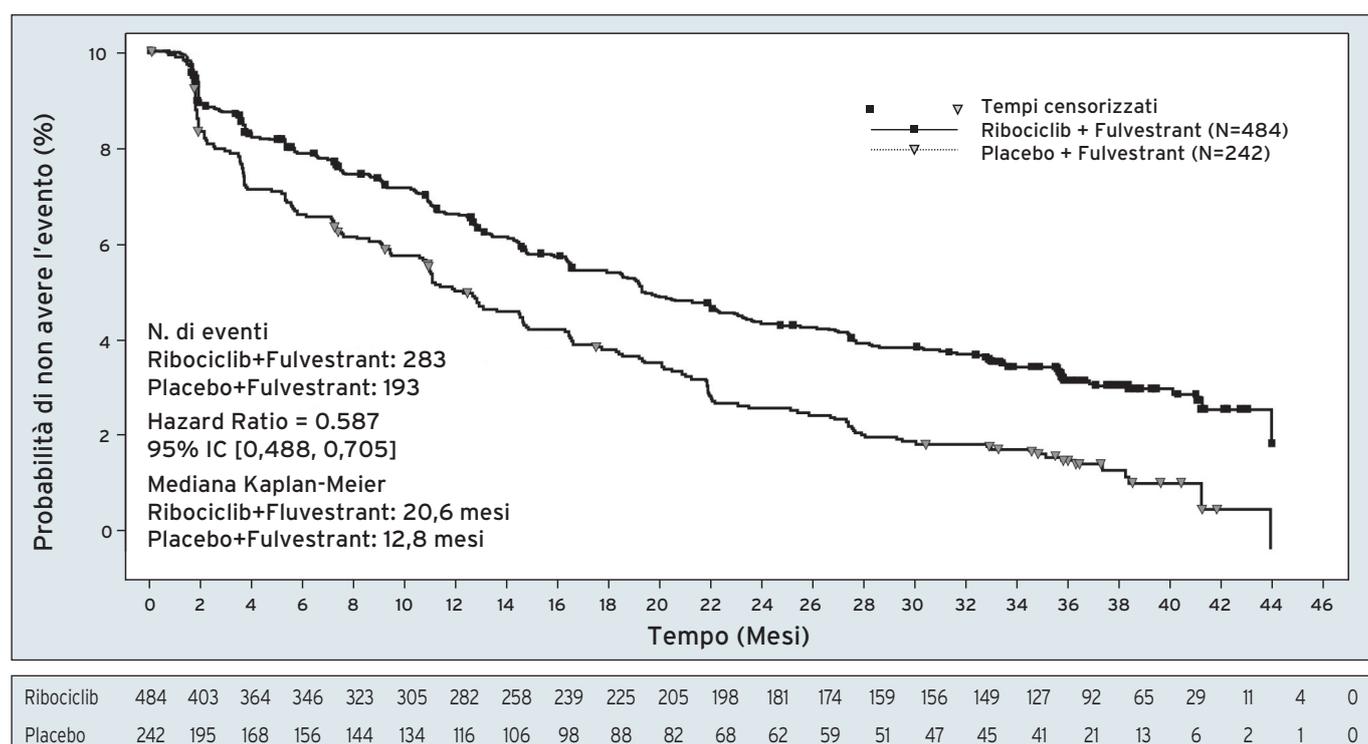
Un aggiornamento descrittivo della PFS è stato eseguito al momento della seconda analisi ad interim di OS, e i risultati aggiornati della PFS sulla popolazione complessiva e sui sottogruppi basati su una precedente terapia endocrina sono riassunti nella Tabella 13 e la curva di Kaplan-Meier è riportata nella Figura 6.

**Tabella 13 MONALEESA-3 (F2301) - Risultati aggiornati di PFS basati sulla valutazione dello sperimentatore (cut-off 3 gennaio 2019)**

	Kisqali più fulvestrant N=484	Placebo più fulvestrant N=242
<b>Sopravvivenza libera da progressione sulla popolazione complessiva</b>		
Numero di eventi - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
PFS mediana [mesi] (95% IC)	20,6 (18,6 - 24)	12,8 (10,9 - 16,3)
Hazard ratio (95% IC)	0,587 (0,488, 0,705)	
<b>Sottogruppo in prima linea<sup>b</sup></b>		
Numero di eventi - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
PFS Mediana [mesi] (95% IC)	33,6 (27,1, 41,3)	19,2 (14,9, 23,6)
Hazard ratio (95% IC)	0,546 (0,415, 0,718)	
<b>Sottogruppo in seconda linea o recidiva precoce<sup>b</sup></b>		
Numero di eventi - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
PFS Mediana [mesi] (95% IC)	14,6 (12,5, 18,6)	9,1 (5,8, 11,0)
Hazard ratio (95% IC)	0,571 (0,443 a 0,737)	

CI=intervallo di confidenza  
<sup>a</sup> pazienti con cancro della mammella avanzato *de novo* senza precedente terapia endocrina e pazienti recidivati dopo 12 mesi dal completamento della terapia endocrina (neo)adiuvante.  
<sup>b</sup> pazienti con malattia recidivata durante la terapia o entro 12 mesi dal completamento della terapia endocrina (neo)adiuvante e pazienti con progressione dopo una linea di terapia endocrina per malattia avanzata.

**Figura 6 MONALEESA-3 (F2301) - Curva di Kaplan-Meier di PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore (set completo di analisi [FAS]) (cut-off 3 gennaio 2019)**



I risultati di efficacia per il tasso di risposta globale (ORR) e il tasso di beneficio clinico (CBR) secondo la valutazione dello sperimentatore, sulla base di RECIST v1.1, sono forniti nella Tabella 14.

**Tabella 14 MONALEESA-3 - Risultati di efficacia (ORR, CBR) basati sulla valutazione dello sperimentatore (cut-off 3 Novembre 2017)**

Analisi	Kisqali più fulvestrant (%, 95% IC)	Placebo più fulvestrant (%, 95% IC)
Set di analisi completo	N=484	N=242
Tasso di risposta globale (ORR) <sup>a</sup>	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Tasso di beneficio clinico (CBR) <sup>b</sup>	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Pazienti con malattia misurabile	n=379	n=181
Tasso di risposta globale <sup>a</sup>	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Tasso di beneficio clinico <sup>b</sup>	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)

<sup>a</sup>ORR: proporzione di pazienti con risposta completa + risposta parziale  
<sup>b</sup>CBR: proporzione di pazienti con risposta completa + risposta parziale + (malattia stabile o risposta non completa/malattia non progressiva ≥24 settimane)

Gli Hazard Ratio dell'analisi pre-specificata di sottogruppo, per le pazienti trattate con Kisqali più fulvestrant, hanno mostrato un beneficio consistente nei diversi sottogruppi, tra cui: età, precedente trattamento (precoce o avanzato), precedente chemioterapia adiuvante/neoadiuvante o terapie ormonali, interessamento epatico e/o polmonare e malattia metastatica solo ossea.

**Analisi di OS**

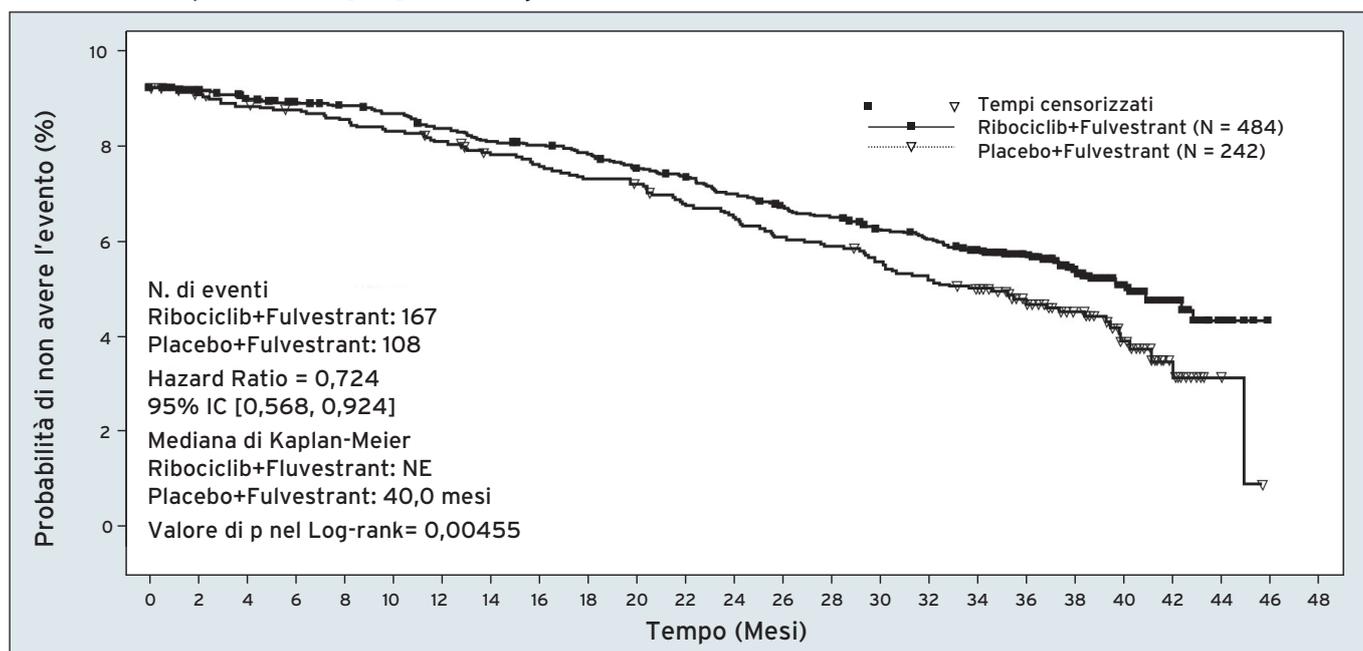
Nella seconda analisi di OS lo studio ha raggiunto il suo endpoint secondario, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo dell'OS. I risultati di questa analisi finale di OS sulla popolazione complessiva dello studio e l'analisi dei sottogruppi sono riportati nella Tabella 15 e nella Figura 7.

**Tabella 15 MONALEESA-3 (F2301) - Risultati di efficacia (OS) (cut-off 3 gennaio 2019)**

Popolazione complessiva di studio	Kisqali più fulvestrant N=484	Placebo più fulvestrant N=242
Numero di eventi - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
OS mediana [mesi] (95% IC)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,724 (0,568, 0,924)	
Valore di p <sup>b</sup>	0,00455	
<b>Sottogruppo in prima linea</b>	<b>n=237</b>	<b>n=128</b>
Numero di eventi - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0,700 (0,479, 1,021)	
<b>Sottogruppo in seconda linea o recidiva precoce</b>	<b>n=237</b>	<b>n=109</b>
Numero di eventi - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0,730 (0,530, 1,004)	

NE = non stimabile  
<sup>a</sup> Hazard ratio è ottenuta dal modello Cox PH stratificato per metastasi polmonari e/o epatiche, precedente terapia endocrina.  
<sup>b</sup> Valore di p unilaterale è ottenuto dal Log-rank test stratificato per metastasi polmonari e/o epatiche, precedente terapia endocrina per IRT. Il valore di p è unilaterale ed è riferito ad una soglia di 0,01129, come determinato dall'alpha spending function di Lan-DeMets (secondo il metodo O'Brien-Fleming) per un livello di significatività complessiva di 0,025.  
<sup>c</sup> Hazard ratio è ottenuta dal modello non stratificato Cox PH.

**Figura 7 MONALEESA-3 (F2301) - Curva di Kaplan-Meier di OS (set completo di analisi [FAS]) (cut off 3-gennaio-2019)**



Ribociclib	484	470	454	444	436	428	414	402	397	389	374	365	348	334	326	309	300	287	237	159	92	41	14	2	0
Placebo	242	233	227	223	218	213	207	199	194	187	184	174	169	159	155	147	141	134	107	64	37	14	3	0	0

Il test log-rank e il modello di Cox sono stratificati per metastasi polmonari e/o epatiche, precedente chemioterapia per malattia avanzata e partner di combinazione endocrina per IRT

Il tempo alla progressione in seguito alla successiva linea di terapia o la morte (PFS2) nei pazienti del braccio con KISQALI è stato più lungo rispetto a quello dei pazienti del braccio con placebo (HR: 0,670 [IC 95%: 0,542, 0,830]) nella popolazione complessiva dello studio. La PFS2 mediana è stata di 39,8 mesi (IC 95%: 32,5, NE) per il braccio KISQALI e 29,4 mesi (IC 95%: 24,1, 33,1) per il braccio placebo.

#### Pazienti anziani

Sul totale delle pazienti che ha ricevuto KISQALI negli studi MONALEESA-2 e MONALEESA-3, i sottogruppi di pazienti  $\geq 65$  anni e  $\geq 75$  anni erano ben rappresentati (vedere paragrafo 5.1). Complessivamente non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia di KISQALI tra queste pazienti e le pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti con compromissione renale

Nei tre studi registrativi (MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7), 510 (53,8%) pazienti con funzionalità renale normale, 341 (36%) pazienti con compromissione renale lieve e 97 (10,2%) pazienti con compromissione renale moderata sono stati trattati con ribociclib. Non è stato arruolato nessun paziente con compromissione renale severa. I risultati della PFS sono stati coerenti nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata che hanno ricevuto ribociclib alla dose iniziale di 600 mg rispetto a quelli con funzionalità renale normale. Il profilo di sicurezza è stato generalmente coerente tra le coorti renali (vedere paragrafo 4.8).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con KISQALI per il cancro al seno in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di ribociclib è stata studiata nelle pazienti con cancro avanzato in seguito a dosi orali giornaliere da 50 mg a 1200 mg. I soggetti sani hanno ricevuto dosi singole per via orale che vanno da 400 mg a 600 mg o dosi giornaliere ripetute (8 giorni) a 400 mg.

#### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di ribociclib non è nota. Il tempo per raggiungere la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) dopo la somministrazione orale di ribociclib era tra 1 e 4 ore. Ribociclib ha mostrato un aumento dell'esposizione ( $C_{max}$  e AUC) leggermente sovra-proporzionale nell'intervallo di dosi studiate (50 a 1200 mg). A seguito di somministrazioni ripetute una volta al giorno, lo steady state è stato generalmente raggiunto dopo 8 giorni e ribociclib si è accumulato con una media geometrica del tasso di accumulo di 2,51 (range: 0,97 a 6,40).

#### Effetto del cibo

Rispetto al digiuno, la somministrazione orale di una singola dose di 600 mg di ribociclib compresse rivestite con film con pasti ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico non ha avuto effetto sulla velocità e sul grado di assorbimento di ribociclib.

#### Distribuzione

*In vitro* il legame di ribociclib alle proteine plasmatiche umane è stato di circa il 70% ed è stato indipendente dalla concentrazione (10 a 10.000 ng/ml). *In vivo* ribociclib era equamente distribuito tra i globuli rossi e il plasma con un rapporto sangue-plasma medio di 1,04. Il volume apparente di distribuzione allo steady state ( $V_{ss}/F$ ) è stato di 1090 L sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione.

#### Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato che ribociclib nell'uomo è eliminato principalmente attraverso il metabolismo epatico soprattutto attraverso il CYP3A4. Dopo la somministrazione orale di una singola dose di 600 mg [ $^{14}C$ ] di ribociclib nell'uomo, le principali vie metaboliche di ribociclib comprendevano l'ossidazione (dealchilazione, C e/o N-ossigenazione, ossidazione (-2H)) e una combinazione di tali reazioni di ossidazione. La fase II di coniugazione dei metaboliti di fase I di ribociclib comprendeva la N-acetilazione, solfatizzazione, coniugazione della cisteina, glicosilazione e glicuronazione. Ribociclib era il composto principale circolante nel plasma. I principali metaboliti circolanti includevano il metabolita M13 (CCI284, N-idrossilazione),

M4 (LEQ803, N-demetilazione), e M1 (glucuronazione secondaria). L'attività clinica (farmacologica e di sicurezza) di ribociclib è dovuta principalmente al farmaco originario, con un contributo trascurabile da parte dei metaboliti circolanti. Ribociclib era ampiamente metabolizzato, con percentuale di farmaco immodificato rilevato nelle feci e nelle urine pari, rispettivamente, al 17,3% e 12,1%. Il metabolita LEQ803 è stato escreto in quantità significativa e la percentuale rilevata nelle feci e nelle urine rappresentava approssimativamente il 13,9% e il 3,74% della dose somministrata. Sia nelle feci che nelle urine sono stati rilevati numerosi altri metaboliti in quantità minori ( $\leq 2,78\%$  della dose somministrata).

#### Eliminazione

La media geometrica dell'effettiva emivita plasmatica (basata sul tasso di accumulo) è stata di 32,0 ore (63% CV) e la media geometrica della clearance orale apparente (CL/F) è stata di 25,5 L/ore (66% CV) allo stadio stazionario alla dose di 600 mg nelle pazienti con cancro avanzato. La media geometrica dell'emivita terminale plasmatica apparente ( $T_{1/2}$ ) di ribociclib variava da 29,7 a 54,7 ore e la media geometrica CL/F di ribociclib variava da 39,9 a 77,5 L/ore alla dose di 600 mg in studi condotti in soggetti sani. Ribociclib e i suoi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso le feci, con un piccolo contributo della via renale. In 6 soggetti maschi sani, a seguito di una singola dose orale di [ $^{14}C$ ] ribociclib, il 91,7% della dose radioattiva totale somministrata è stata recuperata entro 22 giorni; le feci sono la via principale di escrezione (69,1%), con il 22,6% della dose recuperata nelle urine.

#### Linearità/Non linearità

L'esposizione a ribociclib mostra un aumento dell'esposizione ( $C_{max}$  e AUC) leggermente sovra-proporzionale nell'intervallo di dosi da 50 mg a 1200 mg sia in seguito a dose singola che in seguito a dosi ripetute. Quest'analisi è limitata dalle piccole dimensioni della maggior parte delle coorti di dose con una maggioranza dei dati provenienti dalla coorte con dose da 600 mg.

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

L'effetto della funzionalità renale sulla farmacocinetica di ribociclib è stato valutato in uno studio sulla compromissione renale che comprendeva 14 soggetti sani con funzionalità renale normale (Glomerular Filtration Rate assoluto [aGFR]  $\geq 90$  ml/min), 8 soggetti con compromissione renale moderata (aGFR da 60 a  $<90$  ml/min), 6 soggetti con compromissione renale moderata (aGFR 30 a  $<60$  ml/min), 7 soggetti con compromissione renale severa (aGFR 15 a  $<30$  ml/min) e 3 soggetti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (aGFR  $<15$  ml/min) alla dose singola di ribociclib di 400 mg. L'AUC<sub>inf</sub> è aumentata di 1,6 volte, 1,96 volte e 2,7 volte, e la  $C_{max}$  è aumentata di 1,8 volte, 1,8 volte e 2,3 volte in soggetti con compromissione renale moderata e severa rispetto all'esposizione in soggetti con funzionalità renale normale. Poiché gli studi di efficacia e sicurezza di ribociclib includevano un'ampia percentuale di pazienti con compromissione renale lieve (vedere paragrafo 5.1), i dati dei soggetti con compromissione renale moderata o severa nello studio sull'insufficienza renale sono stati anche confrontati con i dati aggregati dei soggetti con funzionalità renale normale e compromissione renale lieve. Rispetto ai dati aggregati per i soggetti con funzionalità renale normale e compromissione renale lieve, l'AUC<sub>inf</sub> è aumentata di 1,6 volte e 2,2 volte e la  $C_{max}$  è aumentata di 1,5 volte e 1,9 volte nei soggetti con compromissione renale moderata e severa, rispettivamente. Non è stata calcolata una differenza delle volte per i soggetti con ESRD a causa del numero ridotto di soggetti, ma i risultati indicano un aumento simile o leggermente maggiore dell'esposizione a ribociclib rispetto ai soggetti con compromissione renale severa. L'effetto della funzionalità renale sulla farmacocinetica di ribociclib è stato valutato anche in pazienti oncologici inclusi in studi di efficacia e sicurezza in cui ai pazienti veniva somministrata la dose iniziale di 600 mg (vedere paragrafo 5.1). In un'analisi di sottogruppi di dati di farmacocinetica da studi su pazienti oncologici dopo somministrazione orale di 600 mg di ribociclib come dose singola o a dosi ripetute, l'AUC<sub>inf</sub> e  $C_{max}$  di ribociclib in pazienti con lieve (n = 57) o moderata (n = 14) compromissione renale era paragonabile all'AUC<sub>inf</sub> e alla  $C_{max}$  nei pazienti con funzionalità renale normale (n = 86), indicando che non vi sono effetti clinicamente significativi della compromissione renale lieve o moderata sull'esposizione a ribociclib.

### Compromissione epatica

In base a uno studio di farmacocinetica in pazienti non affetti da cancro con compromissione epatica, una compromissione epatica lieve non ha effetti sull'esposizione di ribociclib (vedere paragrafo 4.2). L'esposizione media di ribociclib era aumentata di meno di 2 volte nelle pazienti con compromissione epatica moderata (rapporto media geometrica [GMR]: 1,44 per  $C_{max}$ ; 1,28 per  $AUC_{inf}$ ) e severa (GMR: 1,24 per  $C_{max}$ ; 1,29 per  $AUC_{inf}$ ) (vedere paragrafo 4.2). In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione che includeva 160 pazienti con cancro al seno con funzionalità epatica normale e 47 pazienti con compromissione epatica lieve, una compromissione epatica moderata non ha effetti sull'esposizione di ribociclib, sostenendo ulteriormente i risultati dello studio dedicato condotto in pazienti con compromissione epatica. Ribociclib non è stato studiato in pazienti con cancro della mammella con compromissione epatica moderata o severa.

### Effetto dell'età, peso, sesso e razza

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che l'età, il peso corporeo o il sesso non hanno effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione sistemica di ribociclib tali da richiedere una modifica della dose. I dati relativi a differenze di farmacocinetica dovute alla razza sono stati troppo limitati per trarre conclusioni.

### Dati di interazione in vitro

#### Effetto di ribociclib sugli enzimi del citocromo P450

*In vitro*, ribociclib è un inibitore reversibile del CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4/5 e un inibitore tempo-dipendente del CYP3A4/5, a concentrazioni clinicamente rilevanti. Le valutazioni *in vitro* hanno indicato che ribociclib non inibisce le attività del CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Ribociclib non è un inibitore tempo-dipendente del CYP1A2, CYP2C9, e CYP2D6. Dati *in vitro* indicano che Kisqali non è un induttore degli enzimi del UGT o degli enzimi del CYP come CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 attraverso PXR (*pregnane X receptor*). Pertanto, è improbabile che Kisqali possa influenzare i substrati di questi enzimi. Dati *in vitro* non sono sufficienti ad escludere una potenziale induzione da parte di ribociclib del CYP2B6 attraverso CAR (*constitutive androstane receptor*).

#### Effetto dei trasportatori su ribociclib

*In vitro* ribociclib è un substrato della P-gp, in base ai dati sul bilancio di massa è improbabile che l'inibizione di P-gp o BCRP possa influenzare il grado di assorbimento orale di ribociclib alle dosi terapeutiche. *In vitro* ribociclib non è un substrato dei trasportatori epatici OATP1B1, OATP1B3 o OCT1.

#### Effetto di ribociclib sui trasportatori

Valutazioni *in vitro* hanno indicato che ribociclib può potenzialmente inibire l'attività di trasportatori di farmaci P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 e BSEP. *In vitro* ribociclib non ha inibito OAT1, OAT3 o MRP2 a concentrazioni cliniche rilevanti.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

#### Sicurezza farmacologica

Studi *in vivo* sulla sicurezza cardiaca nei cani hanno dimostrato un prolungamento dell'intervallo QT correlato alla dose e alla concentrazione ad un'esposizione che può essere raggiunta in pazienti alla dose raccomandata di 600 mg. Vi è anche la possibilità di indurre contrazioni ventricolari premature (PVCs) ad esposizioni elevate (approssimativamente 5 volte la  $C_{max}$  clinica attesa).

#### Tossicità a dosi ripetute

Studi di tossicità a dosi ripetute (3 settimane di trattamento/1 settimana di sospensione) fino a una durata di 27 settimane nei ratti e di 39 settimane nei cani, hanno mostrato che il sistema epatobiliare (cambiamenti proliferativi, colestasi, calcoli nella cistifellea simili alla sabbia, e bile ispessita) è il principale organo bersaglio per la tossicità da ribociclib. Gli organi bersaglio associati all'azione farmacologica di ribociclib in studi a dosi ripetute sono il midollo osseo (ipocellularità), sistema linfoidale (deplezione linfoidale), mucosa intestinale (atrofia), pelle (atrofia), ossa (ridotta formazione ossea), rene (degenerazione e rigenerazione simultanea delle cellule epiteliali tubulari) e testicoli (atrofia). Oltre ai cambiamenti atrofici osservati nei testicoli, che hanno mostrato una tendenza alla reversibilità, tutti gli altri cambiamenti sono totalmente reversibili dopo un periodo senza trattamento di 4 settimane. L'esposizione a ribociclib in studi di tossicità negli animali era

generalmente inferiore o uguale a quella osservata in pazienti trattate con dosi multiple di 600 mg/die (sulla base della AUC).

#### Tossicità per la riproduzione/Fertilità

Ribociclib ha mostrato tossicità fetale e teratogenicità a dosi che non presentavano tossicità materna nei topi o nei conigli. In seguito all'esposizione prenatale, è stata osservata un'aumentata incidenza di perdita post impianto e riduzione dei pesi dei feti nei ratti e ribociclib è risultato teratogeno nei conigli a esposizioni inferiori o 1,5 volte l'esposizione nell'uomo, rispettivamente, alla dose massima raccomandata di 600 mg/die sulla base dell'AUC. Nei ratti sono stati notati ridotti pesi fetali accompagnati da alterazioni scheletriche considerati transitori e/o relativi a pesi fetali più bassi. Nei conigli, ci sono stati effetti negativi sullo sviluppo embrionale fetale come evidenziato da un'aumentata incidenza di anomalie fetali (malformazioni e varianti esterne, viscerali e scheletriche) e della crescita fetale (peso del feto inferiore). Questi risultati includevano lobi polmonari ridotti/piccoli e vaso supplementare sull'arco aortico, ernia diaframmatica, lobo accessorio assente o lobi polmonari (in parte) fusi e lobo accessorio polmonare ridotto/piccolo (30 e 60 mg/kg), tredicesima costola supplementare/rudimentale e deformazione dell'osso ioide e riduzione del numero di falangi del pollice. Non c'è stata evidenza di mortalità embrio-fetale. In uno studio sulla fertilità nelle femmine di ratto, ribociclib non ha influenzato la funzione riproduttiva, la fertilità o lo sviluppo embrionale precoce a qualsiasi dose fino a 300 mg/kg/die (che è probabilmente un'esposizione inferiore o uguale all'esposizione clinica delle pazienti alla più alta dose raccomandata di 600 mg/die sulla base dell'AUC). Ribociclib non è stato valutato negli studi sulla fertilità maschile. Tuttavia, cambiamenti atrofici nei testicoli sono stati segnalati in studi di tossicità su ratti e cani, ad esposizioni inferiori o uguali all'esposizione umana alla dose giornaliera massima raccomandata di 600 mg/die sulla base dell'AUC. Questi effetti possono essere collegati ad un effetto diretto anti-proliferativo sulle cellule germinali testicolari con conseguente atrofia dei tubuli seminiferi. Ribociclib e i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte materno di ratto. L'esposizione a ribociclib era superiore nel latte materno rispetto al plasma.

#### Genotossicità

Gli studi di genotossicità in sistemi batterici *in vitro* e in mammiferi *in vitro* e *in vivo* con e senza attivazione metabolica non hanno rivelato alcuna evidenza di un potenziale genotossico di ribociclib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crosprovidone tipo A  
Idrossipropilcellulosa basso-sostituita  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Film di rivestimento

Ferro ossido nero (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Lecitina di soia (E322)  
Polivinile alcool (parzialmente idrolizzato)  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Gomma xantana

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

PVC/PCTFE (Polivinile cloruro/policlorotrifluoroetilene) or PA/alu/PVC (poliammide/alluminio/polivinile cloruro) blister contenenti 14 o 21 compresse rivestite con film. Confezioni unitarie contenenti 21, 42 o 63 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 63 (3 confezioni da 21), 126 (3 confezioni da 42) o 189 (3 confezioni da 63) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1221/001-012

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

22 agosto 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

AIC	Confezione	Prezzo al pubblico (IVA 10%)*	Prezzo Ex-factory*	Regime di fornitura	Classe
045618055	Kisqali® 200 mg - compresse rivestite con film - uso orale - blisters PCTFE/PVC - 63 compresse	€ 7.920,01	€ 4.798,84	RNRL	H
045618030	Kisqali® 200 mg - compresse rivestite con film - uso orale - blisters PCTFE/PVC - 42 compresse	€ 5.280,01	€ 3.199,23	RNRL	H

\*al lordo delle riduzioni temporanee di legge alla data del deposito AIFA



Novartis Farma S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
21040 Origgio Varese  
Tel. 02 96541 - Fax 02 96542910  
[www.novartis.it](http://www.novartis.it)