

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisqali® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Ribociclibsuccinat, entsprechend 200 mg Ribociclib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,344 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Leicht grünlich-violett, ohne Bruchkerbe, rund, gewölbt mit abgeschrägten Kanten (ungefährer Durchmesser: 11,1 mm), mit der Prägung „RIC“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Frühes Mammakarzinom

Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für die Kriterien zur Therapieeignung).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Testung des HR-positiven, HER2-negativen Status

Die Auswahl von Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit Kisqali basierend auf der Tumorexpression von HR und HER2 sollte mittels eines *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit einer CE-Kennzeichnung mit entsprechender Zweckbestimmung getroffen werden. Sollte kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar sein, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Frühes Mammakarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 400 mg (2 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte Kisqali bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unverträglichen Toxizität eingenommen werden.

Wenn Kisqali in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AI = Aromatase-Inhibitor) angewendet wird, sollte der AI kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich oral eingenommen werden. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des AI zu entnehmen.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern, sollte der Aromatasehemmer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 600 mg (3 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte die Therapie solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

Wenn Kisqali in Kombination mit einem AI angewendet wird, sollte der AI kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich oral eingenommen werden. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des AI zu entnehmen.

Bei Anwendung von Kisqali in Kombination mit Fulvestrant wird Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich intramuskulär verabreicht. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Fulvestrant zu entnehmen.

Die Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit den zugelassenen Kisqali-Kombinationen sollte gemäß der lokalen klinischen Praxis auch einen LHRH-Agonisten einschließen.

Dosisanpassungen

Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali erforderlich machen. Ist eine Dosisreduktion erforderlich, werden hierfür in Tabelle 1 Richtwerte empfohlen.

Tabelle 1 Empfohlene Richtwerte zur Dosisanpassung

	Kisqali	
	Dosis	Anzahl an 200-mg-Tabletten
Frühes Mammakarzinom		
Anfangsdosis	400 mg/Tag	2
Dosisreduktion	200 mg*/Tag	1
Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom		
Anfangsdosis	600 mg/Tag	3
Erste Dosisreduktion	400 mg/Tag	2
Zweite Dosisreduktion	200 mg*/Tag	1
* Sollte eine weitere Dosisreduktion auf unter 200 mg/Tag erforderlich sein, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden.		

Die Tabellen 2, 3, 4, 5 und 6 beinhalten Empfehlungen zur Unterbrechung und Reduktion der Dosis oder Beendigung der Behandlung mit Kisqali zum Management spezieller Nebenwirkungen. Der Behandlungsplan für die einzelnen Patientinnen und Patienten sollte sich auf die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt und auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung stützen (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich.

Tabelle 2 Dosisanpassung und Management – Neutropenie

	Grad 1 oder 2* (ANC 1 000/mm ³ bis ≤ UNG)	Grad 3* (ANC 500 bis < 1 000/mm ³)	Febrile Neutropenie** Grad 3*	Grad 4* (ANC < 500/mm ³)
Neutropenie	Keine Dosisanpassung erforderlich	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Bei erneutem Auftreten einer Grad 3-Toxizität: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf ≤ Grad 2, dann Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.

* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

** Neutropenie Grad 3 mit einmaliger Körpertemperatur von > 38,3 °C (oder 38 °C und höher für mehr als eine Stunde und/oder eine gleichzeitige Infektion)

ANC: Absolute Neutrophilenzahl; UNG: Untere Normgrenze

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut LFTs durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen.

Tabelle 3 Dosisanpassung und Management – Hepatobiliäre Toxizität

	Grad 1* (> ONG – 3 x ONG)	Grad 2* (> 3 bis 5 x ONG)	Grad 3* (> 5 bis 20 x ONG)	Grad 4* (> 20 x ONG)
Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert**, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als 2 x ONG	Keine Dosisanpassung erforderlich	Ausgangswert Grad < 2: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 2 erneut erreicht, Behandlung mit Kisqali mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.	Dosisunterbrechung von Kisqali bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann auf der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, Kisqali absetzen.	Kisqali absetzen.
		Ausgangswert Grad = 2: Keine Dosisunterbrechung.		
Gleichzeitige Erhöhung von AST und/oder ALT zusammen mit einer Zunahme des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase	Wenn bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Grad des Ausgangswerts eine Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 x ONG und von Gesamtbilirubin auf > 2 x ONG auftritt, ist Kisqali abzusetzen.			

* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

** Ausgangswert = Wert vor Behandlungsbeginn

ONG: Obere Normgrenze

Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali sollte bei allen Patientinnen und Patienten ein EKG ausgewertet werden.

Die Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit QTcF-Werten von unter 450 ms eingeleitet werden. Nach Behandlungsbeginn sollte etwa an Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, anschließend wie klinisch erforderlich.

Bei Auftreten einer QTcF Verlängerung während der Behandlung werden bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sowie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Tabelle 4 Dosisanpassung und Management – QT-Verlängerung

QTcF*-Verlängerung	Frühes Mammakarzinom	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom
> 480 ms und ≤ 500 ms	Unterbrechung der Kisqali-Behandlung bis QTcF auf < 481 ms fällt.	
	Behandlung in gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen.	Reduktion auf nächstniedrigere Dosisstufe.
	Steigt QTcF erneut auf ≥ 481 ms, die Kisqali-Behandlung unterbrechen, bis QTcF auf < 481 ms fällt. Anschließend die Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.	
> 500 ms	Unterbrechung der Kisqali-Behandlung bis QTcF auf < 481 ms fällt. Anschließend die Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Steigt QTcF erneut auf > 500 ms, Kisqali absetzen.	
Im Fall eines QTcF Intervalls von mehr als 500 ms oder einer Erhöhung um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert in Kombination mit Torsade de Pointes, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie muss Kisqali dauerhaft abgesetzt werden.		
Hinweis: Falls bei der Dosis von 200 mg eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte Kisqali abgesetzt werden.		
*QTcF = QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia-Formel.		

Tabelle 5 Dosisanpassung und Management – ILD/Pneumonitis

	Grad 1* (asymptomatisch)	Grad 2* (symptomatisch)	Grad 3 oder 4* (schwer)
ILD/Pneumonitis	Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 1 , dann die Behandlung mit der nächstniedrigeren Kisqali-Dosis wieder aufnehmen**.	Kisqali absetzen.
* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) ** Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist durchzuführen, wenn eine Wiederaufnahme der Therapie mit Kisqali in Betracht gezogen wird. ILD = Interstitielle Lungenkrankheit (<i>Interstitial Lung Disease</i>)			

Tabelle 6 Dosisanpassung und Management – Andere Toxizitäten*

Andere Toxizitäten	Grad 1 oder 2**	Grad 3**	Grad 4**
	Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 1 , dann die Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, die Behandlung mit Kisqali auf der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.	Kisqali absetzen.
* Nicht eingeschlossen sind Neutropenie, Hepatotoxizität, Verlängerung des QT-Intervalls und ILD/Pneumonitis. ** Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)			

Zur Dosismodifikation und zu anderen relevanten Sicherheitsinformationen des gleichzeitig gegebenen Als, von Fulvestrant oder des LHRH-Agonisten wird im Falle von Toxizitäten auf die entsprechende Fachinformation verwiesen.

Dosisanpassung bei Anwendung von Kisqali mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Stattdessen ist die Anwendung eines Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial einer CYP3A4-Hemmung zu erwägen. Wenn Patientinnen und Patienten neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten müssen, sollte die Kisqali-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patientinnen, die 600 mg Ribociclib pro Tag einnehmen und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis auf 400 mg reduziert werden.

Bei Patientinnen und Patienten, die 400 mg Ribociclib pro Tag einnehmen und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis auf 200 mg reduziert werden.

Bei Patientinnen und Patienten, deren Dosis auf 200 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Behandlung mit Kisqali unterbrochen werden.

Aufgrund interindividueller Variabilität sind die Empfehlungen für Dosisanpassungen eventuell nicht für alle Patientinnen und Patienten optimal. Deshalb wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen einer Toxizität empfohlen. Wird der starke Inhibitor abgesetzt, sollte die Kisqali-Dosis nach einem Zeitraum, der mindestens 5 Halbwertszeiten des starken CYP3A4-Inhibitors entspricht, wieder auf die ursprüngliche Dosis vor Beginn der Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors angehoben werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Startdosis von 200 mg empfohlen. Kisqali wurde nicht bei Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs und schweren Nierenfunktionsstörungen untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom und Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich; Patientinnen mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) können eine erhöhte (weniger als das 2-Fache)

Exposition gegenüber Ribociclib aufweisen, sodass eine Anfangsdosis von einmal täglich 400 mg Kisqali empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kisqali bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zu Kisqali in Kombination mit Topotecan und Temozolomid (TOTEM) bei pädiatrischen Patienten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patientinnen und Patienten

Bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Kisqali wird einmal täglich zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen (siehe Abschnitt 4.5). Die Patientinnen und Patienten sollten angehalten werden, ihre Dosis jeden Tag etwa zur gleichen Zeit einzunehmen, vorzugsweise morgens. Wenn die Patientin oder der Patient nach der Einnahme der Dosis erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Stattdessen sollte die nächste verschriebene Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und vor dem Einnehmen weder zerkaut, zerdrückt noch zerteilt werden. Tabletten, die zerbrochen sind oder Risse bzw. sonstige Beschädigungen aufweisen, dürfen nicht eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kritische viszerale Erkrankung

In einer klinischen Studie wurde bei Patienten, die mit Ribociclib in Kombination mit einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer (NSAI) behandelt wurden, im Vergleich zu den mit einer Kombinationschemotherapie behandelten Patienten eine längere Zeit bis zum Ansprechen (TTR) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Dies sollte vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden, der Patienten mit einer kritischen viszeralen Erkrankung betreut, bei denen eine Therapie mit Ribociclib plus NSAI in Betracht gezogen werden könnte.

Neutropenie

Basierend auf dem Schweregrad der Neutropenie muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 2 beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hepatobiliäre Toxizität

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte die Leberfunktion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Basierend auf dem Schweregrad der Transaminasen-Anstiege muss die Behandlung mit Kisqali, wie in Tabelle 3 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8) beschrieben, möglicherweise unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Empfehlungen für Patientinnen und Patienten mit um ≥ 3 Grad erhöhten AST/ALT-Ausgangswerten liegen nicht vor.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, eine solche zu entwickeln, ist die Anwendung von Kisqali zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen und Patienten:

- mit Long-QT-Syndrom;
- mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, einschließlich kürzlichem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien;
- mit Elektrolytabweichungen.

Die Anwendung von Kisqali zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des QTcF-Intervalls kommen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1). Wenn die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Kisqali-Dosis wie in Abschnitt 4.2 beschrieben anzupassen.

Aufgrund der Ergebnisse der Studie E2301 (MONALEESA-7) wird Kisqali nicht für die Anwendung in Kombination mit Tamoxifen empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Frühes Mammakarzinom

In der Studie O12301C (NATALEE) wurde bei 19 (0,8 %) Patientinnen und Patienten, die Kisqali in Kombination mit einem AI erhielten, eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Vor Einleitung der Behandlung sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Etwa an Tag 14 des ersten Zyklus sollte erneut ein EKG geschrieben werden, anschließend wie klinisch erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich, eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphat und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Kisqali korrigiert werden.

Basierend auf der während der Behandlung beobachteten QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Kisqali, wie in Tabelle 4 beschrieben, möglicherweise unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

In der Studie E2301 (MONALEESA-7) wurde bei 14/87 Patientinnen (16,1 %), die Kisqali in Kombination mit Tamoxifen erhielten, und bei 18/245 Patientinnen (7,3 %), die Kisqali in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) erhielten, eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Vor Einleitung der Behandlung sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Etwa an Tag 14 des ersten Zyklus sollte erneut ein EKG geschrieben werden, anschließend wie klinisch erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sollte vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und danach, falls klinisch erforderlich, eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphat und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Kisqali korrigiert werden.

Basierend auf der während der Behandlung beobachteten QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Kisqali, wie in Tabelle 4 beschrieben, möglicherweise unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Schwere Hautreaktionen

Eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde bei Behandlung mit Kisqali berichtet. Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine schwere Hautreaktion hinweisen (z. B. fortschreitender ausgedehnter Hautausschlag, oft einhergehend mit Blasenbildung oder Schleimhautschädigungen), sollte Kisqali unverzüglich abgesetzt werden.

Interstitielle Lungenkrankheit/Pneumonitis

Über interstitielle Lungenkrankheit (ILD)/Pneumonitis wurde bei der Behandlung mit Kisqali berichtet. Die Patientinnen und Patienten sollten auf Lungensymptome wie Hypoxie, Husten und Dyspnoe überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten. Dosisänderungen sollten in Übereinstimmung mit Tabelle 5 vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf dem Schweregrad der ILD/Pneumonitis, die auch tödlich verlaufen kann, kann es bei Kisqali erforderlich sein, wie in Tabelle 5 beschrieben, die Dosis zu unterbrechen, zu reduzieren oder abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Anstieg von Kreatinin im Blut

Als Inhibitor der renalen Transporter „Organischer Kationentransporter 2 (OCT2)“ und „Multidrug- und Toxinextrusionsprotein 1 (MATE1)“, die an der aktiven Ausscheidung von Kreatinin aus den proximalen Tubuli beteiligt sind, kann Ribociclib einen Anstieg von Kreatinin im Blut verursachen (siehe Abschnitt 4.5). Im Falle eines Kreatininanstiegs im Blut während der Behandlung wird empfohlen, eine weitere Beurteilung der Nierenfunktion durchzuführen, um eine Nierenfunktionsstörung auszuschließen.

CYP3A4-Substrate

Ribociclib ist bei einer Dosierung von 600 mg ein starker und bei einer Dosierung von 400 mg ein moderater CYP3A4-Inhibitor. Daher kann es zwischen Ribociclib und Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen. Dies kann zu erhöhten Serumkonzentrationen von CYP3A4-Substraten führen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite angezeigt. Die Fachinformation des anderen Arzneimittels sollte hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg führt bei Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu einer um schätzungsweise etwa 45 % verringerten Exposition im Vergleich zur Standarddosis von 600 mg bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und normaler Nierenfunktion. Die Wirksamkeit bei dieser Anfangsdosis wurde nicht untersucht. Bei Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten. Anzeichen einer Toxizität sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Kisqali und für mindestens 21 Tage nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Phospholipide aus Sojabohnen

Kisqali enthält Phospholipide aus Sojabohnen (Sojalecithin). Patientinnen und Patienten, die allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Kisqali nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen, die die Ribociclib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Ribociclib wird vor allem über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, welche die Enzymaktivität von CYP3A4 beeinflussen, das pharmakokinetische Profil von Ribociclib verändern. Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ritonavir (zweimal täglich 100 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 400 mg Ribociclib erhöhte bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Ribociclib (AUC_{inf}) und die maximale Konzentration (C_{max}) um das 3,2- bzw. das 1,7-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Ribociclib. C_{max} und AUC_{last} von LEQ803 (ein bedeutender Metabolit von Ribociclib, mit weniger als 10 % der Exposition der Muttersubstanz) verringerten sich um 96 % bzw. 98 %. Physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK) Simulationen mit gleichzeitig verabreichtem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) ergaben, dass die C_{max} und die AUC_{0-24h} im Steady State von Ribociclib (400 mg einmal täglich) um das 1,5- bzw. 1,8-Fache erhöht waren.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden. Dazu zählen, neben anderen, folgende Substanzen: Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil und Voriconazol (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe ist die Anwendung eines anderen Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial der CYP3A4-Hemmung zu erwägen, und die Patientinnen und Patienten sollten auf Nebenwirkungen durch Ribociclib überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Wenn die gleichzeitige Anwendung von Kisqali mit einem starken CYP3A4-Inhibitor nicht zu vermeiden ist, sollte die Kisqali-Dosis wie in Abschnitt 4.2 beschrieben angepasst werden. Zu diesen Dosisanpassungen liegen allerdings keine klinischen Daten vor. Aufgrund interindividueller Variabilität sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen optimal, weshalb eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen durch Ribociclib empfohlen wird. Im Falle einer Ribociclib-bedingten Toxizität sollte die Dosis geändert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die Reaktion auf die Toxizität abgeklungen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Wird der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt, sollte die Kisqali-Dosis nach einem Zeitraum von mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors (siehe Fachinformation des entsprechenden CYP3A4-Inhibitors) wieder auf die ursprüngliche Dosis wie vor Beginn der Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors angehoben werden.

PBPK-Simulationen legen nahe, dass bei einer Dosierung von 600 mg Ribociclib ein moderater CYP3A4-Inhibitor (Erythromycin) im Steady State C_{max} und AUC von Ribociclib um den Faktor 1,1 bzw. 1,1 erhöhen könnte. PBPK-Simulationen legen nahe, dass ein moderater CYP3A4-Inhibitor die C_{max} und AUC von 400 mg Ribociclib im Steady State um den Faktor 1,1 bzw. 1,2 erhöhen könnte. Dieser Effekt wird bei einer Dosis von 200 mg einmal täglich im Steady State auf das 1,3- (C_{max}) bzw. das 1,5-Fache (AUC) geschätzt. Bei Beginn einer Behandlung mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung von Ribociclib erforderlich. Dennoch ist ein Monitoring von Nebenwirkungen durch Ribociclib zu empfehlen.

Die Patientinnen und Patienten sind darauf hinzuweisen, auf den Verzehr von Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu verzichten. Es ist bekannt, dass diese die Cytochrom-CYP3A4-Enzyme hemmen und so die Exposition gegenüber Ribociclib erhöhen können.

Substanzen, die die Ribociclib-Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (täglich 600 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 600 mg Ribociclib verringerte bei gesunden Probanden die AUC_{inf} und die C_{max} von Ribociclib um 89 % bzw. 81 % im Vergleich zu einer einmaligen Einzelgabe von 600 mg Ribociclib. Die C_{max} von LEQ803 erhöhte sich um den Faktor 1,7 und die AUC_{inf} verringerte sich um 27 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren kann daher zu einer verringerten Exposition mit dem Risiko einer verringerten Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Gabe ist die Anwendung eines anderen Arzneimittels zu erwägen, das kein oder ein nur minimales Potenzial einer CYP3A4-Induktion aufweist.

Der Effekt von moderaten CYP3A4-Induktoren auf die Ribociclib-Exposition wurde nicht untersucht. PBPK-Simulationen lassen vermuten, dass ein moderater CYP3A4-Induktor (Efavirenz) im Steady State C_{max} und AUC von Ribociclib bei einer Ribociclib-Dosis von 400 mg um 55 % bzw. 74 % und bei einer Ribociclib-Dosis von 600 mg um 52 % bzw. 71 % verringern könnte. Die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Induktoren kann daher das Risiko einer verringerten Exposition und folglich das Risiko beeinträchtigter Wirksamkeit mit sich bringen, vor allem bei Patientinnen und Patienten, die mit 400 mg oder 200 mg Ribociclib einmal täglich behandelt werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Kisqali verändert werden können

Ribociclib ist ein moderater bis starker CYP3A4-Inhibitor und könnte mit Arzneistoffen interagieren, die über CYP3A4 metabolisiert werden. Dies kann zu erhöhten Serumkonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam (CYP3A4-Substrat) mit mehreren Dosen Kisqali (400 mg) erhöhte sich bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Midazolam um 280 % (auf das 3,80-Fache) im Vergleich zur Anwendung von Midazolam allein. PBPK-Simulationen deuteten darauf hin, dass nach Gabe von Kisqali in der Dosis von 600 mg die AUC von Midazolam um das 5,2-Fache zunehmen wird. Wenn Ribociclib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deshalb hinsichtlich gleichzeitiger Gabe mit CYP3A4-Inhibitoren grundsätzlich auch die Empfehlungen der Fachinformation des anderen Arzneimittels mit zu berücksichtigen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite angezeigt (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis eines sensitiven CYP3A4-Substrats mit einer engen therapeutischen Breite, einschließlich aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus, muss gegebenenfalls verringert werden, da die Exposition gegenüber diesen Arzneistoffen durch Ribociclib erhöht werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribociclib mit folgenden CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden: Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Koffein (CYP1A2-Substrat) mit mehreren Dosen Kisqali (400 mg) erhöhte sich bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Koffein um 20 % (1,20-faches) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Koffein. Bei der klinisch relevanten Dosis von 600 mg wiesen Simulationen auf Basis von PBPK-Modellen nur auf eine schwach ausgeprägte Hemmwirkung von Ribociclib auf CYP1A2-Substrate (< 2-facher Anstieg der AUC) hin.

Substanzen, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass Ribociclib ein Potenzial für eine Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 und BSEP besitzt. Vorsicht und ein Monitoring der Toxizität wird während der gleichzeitigen Behandlung mit sensitiven Substraten dieser Transporter, die eine geringe therapeutische Breite haben, wie z. B. Digoxin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Metformin empfohlen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Kisqali kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Ribociclib weist eine hohe Löslichkeit bei einem pH-Wert von 4,5 oder darunter sowie in biologisch relevanten Medien (bei pH 5,0 und 6,5) auf. Die gleichzeitige Anwendung von Ribociclib mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Allerdings wurde weder in pharmakokinetischen Populationsanalysen noch in „non-compartmental“ pharmakokinetischen Analysen eine Veränderung der Resorption von Ribociclib beobachtet.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs sowie aus einer pharmakokinetischen Populationsanalyse weisen auf keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol hin, wenn diese Arzneimittel gemeinsam angewendet wurden.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Anastrozol

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs weisen auf keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ribociclib und Anastrozol nach gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel hin.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Fulvestrant

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen von Fulvestrant auf die Exposition gegenüber Ribociclib nach gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Tamoxifen

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs zeigten, dass die Konzentration von Tamoxifen nach gleichzeitiger Anwendung mit Ribociclib um etwa das 2-Fache erhöht wurde.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und oralen Kontrazeptiva

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und oralen Kontrazeptiva durchgeführt (siehe Abschnitt 4.6).

Zu erwartende Wechselwirkungen

Antiarrhythmika und andere Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können

Die gleichzeitige Anwendung von Kisqali und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wie etwa Antiarrhythmika (einschließlich aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol), und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern (einschließlich aber nicht beschränkt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Azithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil, Pimozid und intravenös verabreichtes Ondansetron), ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wird die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Vor Behandlungsbeginn mit Kisqali ist der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Kisqali behandelt werden, sollen während der Behandlung und für mindestens 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Kisqali eine wirksame Kontrazeption (z. B. Kontrazeption mit doppelter Barrieremethode) anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten kontrollierten Studien zur Anwendung von Kisqali bei Schwangeren vor. Wie Befunde bei Tieren zeigen, kann Ribociclib bei Verabreichung an Schwangere fetale Schädigungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Kisqali während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ribociclib in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Ribociclib auf gestillte Säuglinge oder auf die Milchbildung vor. Ribociclib und seine Metabolite traten in die Milch von säugenden Ratten über. Patientinnen, die Kisqali einnehmen, sollten bis mindestens 21 Tage nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Ribociclib auf die Fertilität vor. Wie Tierstudien gezeigt haben, kann Ribociclib bei reproduktionsfähigen Männern die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kisqali kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patientinnen und Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls es bei ihnen im Verlauf der Behandlung mit Kisqali zu Müdigkeitserscheinungen, Benommenheit oder Schwindel kommt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des SicherheitsprofilsFrühes Mammakarzinom

Die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet mit einer Häufigkeit von ≥ 20 %) im Datensatz, mit einer größeren Häufigkeit unter Kisqali in Kombination mit Aromatasehemmer (AI) als unter einem AI allein, waren: Neutropenie, Infektionen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Fatigue, Leukopenie und abnormale Leberfunktionstests.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad 3/4 (berichtet mit einer Häufigkeit von ≥ 2 %) im Datensatz, mit einer größeren Häufigkeit unter Kisqali in Kombination mit AI als unter einem AI allein, waren: Neutropenie, abnormale Leberfunktionstests und Leukopenie.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 22,8 % der Patientinnen und Patienten in der klinischen Phase-III-Studie unter Kisqali in Kombination mit AI berichtet. Ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung wurde bei 19,7 % der Patientinnen und Patienten in der klinischen Phase-III-Studie unter Kisqali in Kombination mit AI berichtet.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Die häufigsten Nebenwirkungen (berichtet mit einer Häufigkeit von ≥ 20 %) im gepoolten Datensatz, mit einer größeren Häufigkeit unter Kisqali plus jeglicher Kombination als unter Placebo plus jeglicher Kombination, waren: Neutropenie, Infektionen, Übelkeit, Fatigue, Diarrhö, Leukopenie, Erbrechen, Kopfschmerzen, Obstipation, Alopezie, Husten, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Anämie und abnormale Leberfunktionstests.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad 3/4 (berichtet mit einer Häufigkeit von ≥ 2 %) im gepoolten Datensatz, mit einer größeren Häufigkeit unter Kisqali plus jeglicher Kombination als unter Placebo plus jeglicher Kombination, waren: Neutropenie, Leukopenie, abnormale Leberfunktionstests, Lymphopenie, Infektionen, Rückenschmerzen, Anämie, Fatigue, Hypophosphatämie und Erbrechen.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 39,5 % der Patientinnen in den klinischen Phase-III-Studien unter Kisqali, unabhängig von der Kombination, berichtet. Ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung wurde bei 8,7 % der Patientinnen in den klinischen Phase-III-Studien unter Kisqali und beliebiger Kombination berichtet.

Tabellarische Auflistung der NebenwirkungenFrühes Mammakarzinom

Die Bewertung der Sicherheit von Kisqali basiert auf dem Datensatz von insgesamt 2 525 Patientinnen und Patienten, die Kisqali in Kombination mit einem AI in der randomisierten, offenen klinischen Phase-III-Studie NATALEE erhielten.

Die mediane Dauer der Ribociclib-Exposition in der Studie betrug 33,0 Monate. 69,4 % der Patientinnen und Patienten wurden > 24 Monate lang behandelt und 42,8 % der Patientinnen und Patienten schlossen das 36-monatige Ribociclib-Behandlungsregime ab.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Die Bewertung der Sicherheit von Kisqali basiert auf dem gepoolten Datensatz von insgesamt 1 065 Patientinnen, die Kisqali in Kombination mit endokriner Therapie (n = 582 in Kombination mit einem Aromatasehemmer und n = 483 in Kombination mit Fulvestrant) in den randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI-Subgruppe und MONALEESA-3 erhielten.

Die mediane Dauer der Studienbehandlung im Datensatz der gepoolten Phase-III-Studien betrug 19,2 Monate. 61,7 % der Patientinnen wurden ≥ 12 Monate behandelt.

Die Nebenwirkungen in den klinischen Phase-III-Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung (Tabelle 7) bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sowie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom sind nach MedDRA-Systemorganklassen gelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventio-

nen (CIOMS III) definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); und nicht bekannt (kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Tabelle 7 In den klinischen Phase-III-Studien und nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

Häufigkeit	Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom und einer Anfangsdosis von 400 mg Ribociclib	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und einer Anfangsdosis von 600 mg Ribociclib
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektionen ¹	Infektionen ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie, Leukopenie	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie	Thrombozytopenie, febrile Neutropenie
Gelegentlich	Febrile Neutropenie	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	-	Verminderter Appetit
Häufig	Hypokalzämie, Hypokaliämie, verminderter Appetit	Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen, Benommenheit
Häufig	Benommenheit	Schwindel
Augenerkrankungen		
Häufig	-	Erhöhter Tränenfluss, trockenes Auge
Herzerkrankungen		
Häufig	-	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten	Dyspnoe, Husten
Häufig	Dyspnoe, interstitielle Lungenkrankheit (ILD)/Pneumonitis	Interstitielle Lungenkrankheit (ILD)/Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerzen ²	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen ² , Stomatitis, Dyspepsie
Häufig	Erbrechen, Stomatitis ³	Dysgeusie
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Hepatotoxizität ⁴	Hepatotoxizität ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie	Alopezie, Hautausschlag ⁵ , Pruritus
Häufig	Hautausschlag ⁵ , Pruritus	Hauttrockenheit, Erythem, Vitiligo
Selten	-	Erythema multiforme
Nicht bekannt	-	Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	-	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue, Asthenie, Pyrexie	Fatigue, peripheres Ödem, Pyrexie, Asthenie
Häufig	Peripheres Ödem, oropharyngeale Schmerzen	Oropharyngeale Schmerzen, Mundtrockenheit
Untersuchungen		
Sehr häufig	Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests ⁶	Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests ⁶
Häufig	Erhöhter Kreatininwert im Blut, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm	Erhöhter Kreatininwert im Blut, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm
¹ Infektionen: Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen, Gastroenteritis (nur bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom), Sepsis ($< 1\%$, nur bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom). ² Abdominale Schmerzen: Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen. ³ Stomatitis bei frühem Mammakarzinom umfasst: Stomatitis, Mukositis. ⁴ Hepatotoxizität: Hepatische Zytolyse, hepatozelluläre Schädigung (nur bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom), arzneimittelbedingter Leberschaden ($< 1\%$ bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom und bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom), Hepatotoxizität, Leberversagen (nur bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom), Autoimmunhepatitis. ⁵ Hautausschlag: Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag. ⁶ Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests: ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

In der Phase-III-Studie an Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom war Neutropenie die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (62,5 %). Bei 45,1 % der Patientinnen und Patienten, die Kisqali in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AI) erhielten, wurde eine Abnahme der Neutrophilenzahl des Grads 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) berichtet.

Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom, bei denen eine Neutropenie des Grads 2, 3 oder 4 auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses 0,6 Monate. Die mediane Zeit bis zum Abklingen einer Neutropenie des Grads ≥ 3 (bis zur Normalisierung oder zum Grad < 3) betrug 0,3 Monate in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI, nachdem die Behandlung unterbrochen und/oder die Dosis reduziert und/oder die Behandlung abgesetzt wurde. Über eine febrile Neutropenie wurde bei 0,3 % der Patientinnen und Patienten unter Kisqali in Kombination mit einem AI berichtet. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund einer Neutropenie war bei Patientinnen und Patienten unter Kisqali in Kombination mit einem AI niedrig (1,1 %) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In den Phase-III-Studien an Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom war Neutropenie die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (75,4 %), und eine Grad 3 oder 4 Abnahme der Neutrophilenzahlen (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 62,0 % der Patientinnen berichtet, die Kisqali plus irgendeine Kombination erhielten.

Die Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie Grad 2, 3 oder 4 betrug bei den Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit diesem Ereignis im Median 17 Tage. Die Zeit bis zur Rückbildung von Grad ≥ 3 (Normalisierung oder auf $< \text{Grad } 3$) betrug nach Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktion und/oder Abbruch der Behandlung in den Behandlungsgruppen mit Kisqali plus irgendeiner Kombination im Median 12 Tage. Eine febrile Neutropenie wurde bei ca. 1,7 % der Patientinnen, die in den Phase-III-Studien Kisqali erhielten, berichtet. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund einer Neutropenie war niedrig (0,8 %) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Alle Patientinnen und Patienten sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber unverzüglich zu berichten.

Hepatobiliäre Toxizität

In den klinischen Phase-III-Studien an Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom bzw. fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wurden Anstiege der Transaminasen beobachtet.

In der Phase-III-Studie an Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom traten Ereignisse hepatobiliärer Toxizität in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI häufiger auf als in der Gruppe mit einem AI allein (26,4 % gegenüber 11,2 %), wobei bei Patientinnen und Patienten, die mit Kisqali in Kombination mit einem AI behandelt wurden, über mehr Nebenwirkungen des Grads 3/4 berichtet wurde (8,6 % gegenüber 1,7 %). Bei 8 Patientinnen und Patienten, die mit Kisqali in Kombination mit AI behandelt wurden, kam es zu einem gleichzeitigen Anstieg von ALT oder AST um mehr als das Dreifache des oberen Normbereichs und des Gesamtbilirubins um mehr als das Zweifache des oberen Normbereichs bei normalen alkalischen Phosphatase-Werten (bei 6 Patientinnen und Patienten normalisierten sich die ALT- oder AST-Werte innerhalb von 65 bis 303 Tagen nach Absetzen von Kisqali wieder).

Dosisunterbrechungen aufgrund von Ereignissen hepatobiliärer Toxizität wurden bei 12,4 % der mit Kisqali in Kombination mit einem AI behandelten Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom berichtet. Der Grund dafür waren hauptsächlich erhöhte ALT-Werte (10,1 %) und/oder erhöhte AST-Werte (6,8 %). Dosisanpassungen aufgrund von Ereignissen hepatobiliärer Toxizität wurden bei 2,6 % der mit Kisqali in Kombination mit einem AI behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, hauptsächlich aufgrund erhöhter ALT-Werte (1,9 %) und/oder erhöhter AST-Werte (0,6 %). Zu einem Abbruch der Behandlung mit Kisqali kam es bei 8,9 % der Patientinnen und Patienten aufgrund abnormaler Leberfunktionstests und bei 0,1 % aufgrund von Hepatotoxizität (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der klinischen Phase-III-Studie an Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom traten 80,9 % (165/204) der ALT- bzw. AST-Erhöhen des Grads 3 oder 4 innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf. Unter den Patientinnen und Patienten mit ALT/AST-Erhöhen des Grads 3 oder 4 in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der Erhöhungen 2,8 Monate. Die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung (Normalisierung oder $\leq \text{Grad } 2$) betrug in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI 0,7 Monate.

In den klinischen Phase-III-Studien an Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom traten Ereignisse hepatobiliärer Toxizität unter Kisqali plus irgendeine Kombination häufiger auf als unter Placebo plus irgendeine Kombination (27,3 % bzw. 19,6 %), wobei bei Patientinnen, die mit Kisqali plus irgendeine Kombination behandelt wurden, über mehr Nebenwirkungen des Grads 3/4 berichtet wurde (13,2 % bzw. 6,1 %). Erhöhungen von ALT (11,2 % versus 1,7 %) und AST (7,8 % versus 2,1 %) auf Grad 3 oder 4 wurden sowohl im Kisqali- als auch im Placebo-Arm berichtet. Gleichzeitige Erhöhungen von ALT oder AST auf mehr als das Dreifache des oberen Normbereichs und von Gesamt-Bilirubin auf mehr als das Doppelte des oberen Normbereichs mit alkalischer Phosphatase im Normbereich und ohne Cholestase, traten bei 6 Patientinnen auf (4 Patientinnen in Studie A2301 [MONALEESA-2], deren Spiegel sich innerhalb von 154 Tagen wieder normalisierten, und 2 Patientinnen in Studie F2301 [MONALEESA-3], deren Spiegel sich innerhalb von 121 bzw. 532 Tagen wieder normalisierten, nachdem Kisqali abgesetzt wurde). In der Studie E2301 (MONALEESA-7) wurden keine derartigen Fälle berichtet.

Dosisunterbrechungen und/oder -anpassungen aufgrund von Ereignissen hepatobiliärer Toxizität wurden bei 12,3 % der mit Kisqali plus irgendeiner Kombination behandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom berichtet, hauptsächlich aufgrund erhöhter ALT-Werte (7,9 %) und/oder erhöhter AST-Werte (7,3 %). Zu einem Abbruch der Behandlung mit

Kisqali plus irgendeiner Kombination kam es bei 2,4 % der Patientinnen aufgrund abnormaler Leberfunktionstests und bei 0,3 % aufgrund von Hepatotoxizität (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In den klinischen Phase-III-Studien an Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom traten 70,9 % (90/127) der Grad 3 oder 4 ALT- bzw. AST-Erhöhen innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf. Unter den Patientinnen mit Grad 3 oder 4 ALT/AST-Erhöhen in der Gruppe mit Kisqali plus jegliche Kombination betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der Erhöhungen 92 Tage. Die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung (Normalisierung oder $\leq$ Grad 2) betrug in der Gruppe mit Kisqali plus irgendeine Kombination 21 Tage.

QT-Verlängerung

In der Phase-III-Studie an Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom wurde bei 5,3 % der Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI und bei 1,4 % der Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit einem AI allein über Ereignisse einer QT-Intervall-Verlängerung berichtet. In der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI traten QT-Intervall-Verlängerungen hauptsächlich in Form von QT-Verlängerungen im EKG (4,3 %) in Erscheinung, die die einzige bestätigte Nebenwirkung von Kisqali darstellten. Behandlungsunterbrechungen aufgrund von QT-Verlängerungen im EKG und Synkopen wurden bei 1,1 % der mit Kisqali behandelten Patientinnen und Patienten berichtet. Dosisanpassungen aufgrund von QT-Verlängerungen im EKG wurden bei 0,1 % der mit Kisqali behandelten Patientinnen und Patienten berichtet.

Eine zentrale Analyse der EKG-Daten zeigte bei 10 Patientinnen und Patienten (0,4 %) in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI und bei 4 Patientinnen und Patienten (0,2 %) in der Gruppe mit einem AI allein mindestens einmal einen QTcF-Wert von > 480 ms nach Studienbeginn. Bei den Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI mit einer QTcF-Verlängerung von > 480 ms betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 15 Tage, und diese Veränderungen waren durch eine Behandlungsunterbrechung und/oder Dosisanpassung reversibel. Eine Veränderung des QTcF-Werts um > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 19 Patientinnen und Patienten (0,8 %) in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI beobachtet, während ein QTcF-Wert > 500 ms nach Studienbeginn bei 3 Patientinnen und Patienten (0,1 %) in der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI verzeichnet wurde.

In Studie E2301 (MONALEESA-7) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom war die beobachtete mittlere QTcF-Verlängerung gegenüber dem Ausgangswert in der Subgruppe mit Tamoxifen plus Placebo etwa 10 ms höher als in der Subgruppe mit NSAI plus Placebo. Dies deutet darauf hin, dass Tamoxifen allein einen QTcF-Verlängerungseffekt hatte, der zu den in der Kisqali-plus-Tamoxifen-Gruppe beobachteten QTcF-Werten beitragen kann. Im Placebo-Arm trat bei 6/90 Patientinnen (6,7 %) unter Tamoxifen und bei keiner Patientin unter einem NSAI eine Verlängerung des QTcF-Intervalls von > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf (siehe Abschnitt 5.2). Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls von > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 14/87 Patientinnen (16,1 %) unter Kisqali plus Tamoxifen und bei 18/245 Patientinnen (7,3 %) unter Kisqali plus ein NSAI beobachtet. Die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

In den klinischen Phase-III-Studien hatten 9,3 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom unter Kisqali plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant und 3,5 % der Patientinnen unter Placebo plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant mindestens ein Ereignis einer Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich verlängerter QT-Zeit im EKG und Synkope). Eine Auswertung der EKG-Daten zeigte, dass 15 Patientinnen (1,4 %) im Vergleich zur Baseline einen QTcF-Wert von > 500 ms hatten und 61 Patientinnen (5,8 %) eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um > 60 ms zeigten. *Torsade de Pointes* wurde nicht berichtet. Dosisunterbrechungen/-anpassungen wurden bei 2,9 % der mit Kisqali plus Aromataseinhibitor oder Fulvestrant behandelten Patientinnen aufgrund einer verlängerten QT-Zeit im Elektrokardiogramm und Synkope berichtet.

Die Analyse der EKG-Daten zeigte bei 55 Patientinnen (5,2 %) in der Gruppe unter Kisqali plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant und 12 Patientinnen (1,5 %) in der Gruppe unter Placebo plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant mindestens einmal einen QTcF-Wert von > 480 ms nach Studienbeginn. Bei den Patientinnen mit einer QTcF-Verlängerung von > 480 ms betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten unabhängig von der Kombination 15 Tage, und diese Veränderungen waren nach Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion reversibel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

In der klinischen Phase-III-Studie an Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom wurden 983 Patientinnen und Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 71 Patientinnen und Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mit Ribociclib behandelt. Es wurde keine Patientin und kein Patient mit einer schweren Nierenfunktionsstörung in die Studien aufgenommen (siehe Abschnitt 5.1).

In den drei Zulassungsstudien wurden 341 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 97 Patientinnen mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mit Ribociclib behandelt. Es wurde keine Patientin mit einer schweren Nierenfunktionsstörung in die Studien aufgenommen (siehe Abschnitt 5.1). Es bestand eine Korrelation zwischen dem Grad der Nierenfunktionsstörung zu Beginn der Studien und den Kreatininwerten im Blut während der Behandlung. Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wurden leicht erhöhte Raten von QT-Verlängerung und Thrombozytopenie beobachtet. Empfehlungen zur Überwachung und Dosisanpassung beim Auftreten dieser Toxizitäten siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-

den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit berichteten Fällen einer Überdosis von Kisqali vor. Im Falle einer Überdosis können Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Darüber hinaus können hämatologische (z. B. Neutropenie, Thrombozytopenie) Toxizitäten und möglicherweise QTc-Verlängerungen auftreten. In allen Fällen einer Überdosis sollten nach Bedarf allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EF02

Wirkmechanismus

Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Es führt in biochemischen Tests zu einer Hemmung von 50 % (IC₅₀) bei Konzentrationen von 0,01 (4,3 ng/ml) bzw. 0,039 µM (16,9 ng/ml). Diese Kinasen werden durch Bindung an D-Cycline aktiviert und spielen eine wichtige Rolle in den Signalwegen, die zur Zellzyklusprogression und Zellproliferation führen. Der Cyclin-D-CDK4/6-Komplex reguliert die Zellzyklusprogression durch Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (pRb).

Ribociclib verringerte *in vitro* die Phosphorylierung von pRb, was in einem Stillstand in der G1-Phase des Zellzyklus, einer verringerten Proliferation und einem seneszenten Phänotyp in Brustkrebsmodellen resultierte. Die Behandlung mit Ribociclib als Monotherapie führte *in vivo* zu Tumorregressionen, die mit der Hemmung der Phosphorylierung von pRb korreliert.

Bei *In-vivo*-Studien mit Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs-Xenograft-Modellen, die von Patientinnen gewonnen wurden, führten Kombinationen aus Ribociclib und Antiöstrogenen (wie Letrozol) im Vergleich zu den jeweiligen Einzelsubstanzen zu einer überlegenen Hemmung des Tumorwachstums mit einer anhaltenden Tumorregression und einer Verzögerung des weiteren Wachstums, nachdem die Gabe beendet wurde. Bei Verabreichung an Patientinnen und Patienten kann Ribociclib auch immunmodulatorisch wirken, indem es regulatorische T-Zellen und die relative Anzahl von CD3+-T-Zellen verringert. Außerdem wurde die *In-vivo*-Antitumor-Aktivität von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in immundefizienten Mäusen mit menschlichen ZR751 ER+-Brustkrebs-Xenotransplantaten untersucht. Die Kombination mit Fulvestrant führte zu einer kompletten Hemmung des Tumorwachstums.

Bei Untersuchung an einer Auswahl von Brustkrebs-Zelllinien mit bekanntem ER-Status erwies sich Ribociclib in den ER-positiven Brustkrebs-Zelllinien als wirksamer als in den ER-negativen Zelllinien. In den bisher untersuchten präklinischen Modellen war ein intaktes pRb für die Aktivität von Ribociclib erforderlich.

Kardiale Elektrophysiologie

3 aufeinanderfolgende EKGs wurden nach Gabe einer Einzeldosis und nach Erreichen des Steady States aufgezeichnet, um die Wirkung von Ribociclib auf das QTc-Intervall bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung zu beurteilen. In einer Analyse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurden insgesamt 997 Patientinnen untersucht, die mit Ribociclib in Dosen von 50 bis 1 200 mg behandelt wurden. Die Analyse deutete darauf hin, dass Ribociclib zu einer konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls führt.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom betrug die geschätzte mittlere QTcF-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für 600 mg Kisqali in Kombination mit NSAI oder Fulvestrant 22,0 ms (90 %-KI: 20,56; 23,44) bzw. 23,7 ms (90 %-KI: 22,31; 25,08) bei der geometrischen mittleren C_{max} im Steady State, verglichen mit 34,7 ms (90 %-KI: 31,64; 37,78) in Kombination mit Tamoxifen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom kommt es zu einer ähnlichen konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls. Die geschätzte mittlere QTcF-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom, die 400 mg Kisqali erhalten, geringer eingeschätzt als bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mit 600 mg Kisqali behandelt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Frühes Mammakarzinom

Studie CLEE011012301C (NATALEE)

Kisqali wurde in einer randomisierten, offenen, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie zur Behandlung von prä-/postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom im anatomischen Stadium II oder III, unabhängig vom Lymphknotenstatus, mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AI, Letrozol oder Anastrozol) im Vergleich zu AI allein untersucht.

Das Mammakarzinom wies folgende Eigenschaften auf:

- Anatomisches Stadium der Gruppe IIB-III oder
- Anatomisches Stadium der Gruppe IIA und:
 - Lymphknotenstatus positiv oder
 - Lymphknotenstatus negativ mit:
 - Histologischem Grad 3 oder
 - Histologischem Grad 2 mit einem der folgenden Kriterien:
 - Ki67 $\geq$ 20 %
 - Hochrisiko laut Genexpressionsanalyse

Prämenopausale Frauen und Männer erhielten außerdem Goserelin. Unter Anwendung der TNM-Kriterien wurden in die NATALEE-Studie Patientinnen und Patienten mit jeglichem Lymphknotenbefall oder, falls kein Lymphknotenbefall vorlag, mit einer Tumorgroße von > 5 cm oder einer Tumorgroße von 2-5 cm mit entweder Grad 2 (und hohem genomischen Risiko oder Ki67 $\geq$ 20 %) oder Grad 3 aufgenommen.

Insgesamt wurden 5 101 Patienten, darunter 20 Männer im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer Behandlung mit 400 mg Kisqali in Kombination mit einem AI (n = 2 549) oder einem AI allein (n = 2 552) zugeteilt. Die randomisierte Behandlungszuteilung erfolgte stratifiziert nach: anatomischem Stadium (Gruppe II [n = 2 154 (42,2 %)] versus Gruppe III [n = 2 947 (57,8 %)]), vorheriger Behandlung (neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie Ja [n = 4 432 (86,9 %)] versus Nein [n = 669 (13,1 %)]), Menopausenstatus (prämenopausale Frauen sowie Männer [n = 2 253 (44,2 %)] versus postmenopausale Frauen [n = 2 848 (55,8 %)] und geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa/Ozeanien [n = 3 128 (61,3 %)] versus restliche Welt [n = 1 973 (38,7 %)]). Kisqali wurde in einer Dosis von 400 mg einmal täglich über 21 aufeinander folgende Tage oral verabreicht, gefolgt von einer Behandlungspause von 7 Tagen, in Kombination mit 2,5 mg Letrozol oder 1 mg Anastrozol oral einmal täglich über 28 Tage. Goserelin wurde in einer Dosis von 3,6 mg als injizierbares subkutan Implantat an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus verabreicht. Die Therapie mit Kisqali wurde bis zum Abschluss einer 3-jährigen Behandlung fortgeführt, gerechnet ab dem Datum der Randomisierung (ungefähr 39 Zyklen).

Die Patientinnen und Patienten in dieser Studie wiesen ein medianes Alter von 52 Jahren auf (Spanne 24 bis 90). 15,2 % der Patientinnen und Patienten waren mindestens 65 Jahre alt, davon waren 123 Patientinnen und Patienten (2,4 %) 75 Jahre alt und älter. Unter den Patientinnen und Patienten waren Kaukasier (73,4 %), Asiaten (13,2 %) und Schwarze oder Afroamerikaner (1,7 %). Alle Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. Innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss hatten insgesamt 88,2 % der Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie und 71,6 % der Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante oder adjuvante endokrine Therapie erhalten.

Als primärer Endpunkt der Studie diente das invasiv-krankheitsfreie Überleben (invasive disease-free survival; iDFS), definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem erstmaligen Auftreten von: invasiven lokalen Rezidiven, invasiven regionären Rezidiven, Fernrezidiven, Tod (jeglicher Ursache), kontralateralen invasiven Mammakarzinomen oder zweiten primären invasiven Karzinomen außerhalb der Brust (mit Ausnahme von Basal- und Plattenepithelkarzinomen der Haut).

Der primäre Endpunkt der Studie wurde bei der primären Analyse erreicht (Datenschnitt 11. Januar 2023). Unter der Behandlung mit Kisqali in Kombination mit einem AI wurde gegenüber der Behandlung mit einem AI allein eine statistisch signifikante Verbesserung des iDFS festgestellt (HR: 0,748, 95 %-KI: 0,618; 0,906; p-Wert aus einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test 0,0014). Die beobachteten Ergebnisse waren über die Subgruppen anatomisches Stadium, Menopausenstatus, geographische Region, Lymphknotenstatus, Alter, Ethnie und vorherige adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie oder Antihormontherapien hinweg konsistent.

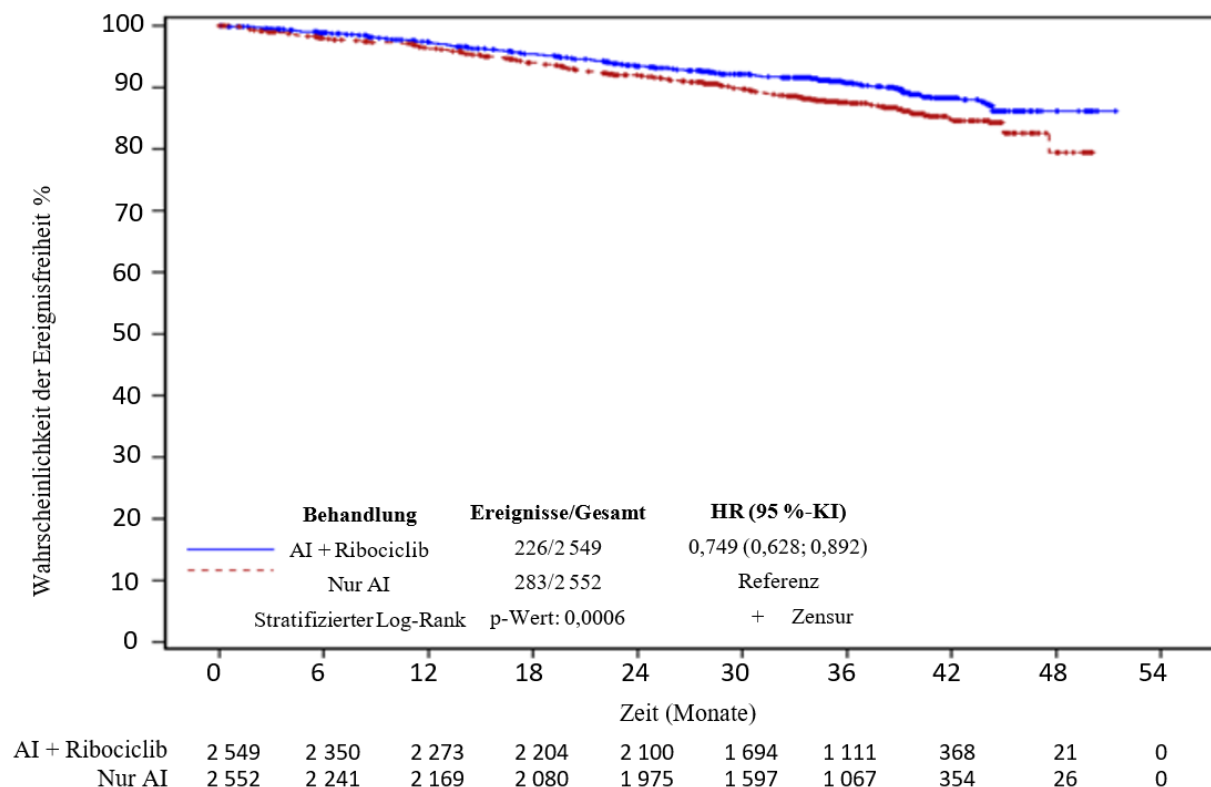
Daten aus einer weiteren Analyse (Datenschnitt 21. Juli 2023) sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve zum iDFS ist in Abbildung 1 dargestellt. Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der finalen Analyse des iDFS betrug etwa 30 Monate, wobei sich die mediane Nachbeobachtungszeit hinsichtlich des iDFS in beiden Studiengruppen auf 33,3 Monate belief. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) sind noch unreif. Insgesamt sind 172 Patientinnen und Patienten (3,5 %) verstorben (83/2 525 in der Ribociclib-Gruppe versus 89/2 442 in der Gruppe mit AI allein, HR 0,892, 95 %-KI: 0,661; 1,203).

Tabelle 8 NATALEE – Wirksamkeitsergebnisse (iDFS) auf Grundlage der Beurteilung durch den Prüfarzt (FAS) (Datenschnitt 21. Juli 2023)

	Kisqali plus AI* N = 2 549	AI N = 2 552
invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS^a)		
Anzahl Patient(inn)en mit einem Ereignis (n, %)	226 (8,9 %)	283 (11,1 %)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-Wert ^b	0,0006	
iDFS nach 36 Monaten (%; 95 %-KI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patient(inn)en.
^a iDFS definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem erstmaligen Auftreten von: invasiven lokalen Rezidiven, invasiven regionären Rezidiven, Fernrezidiven, Tod (jeglicher Ursache), kontralateralen invasiven Mammakarzinomen oder zweiten primären invasiven Karzinomen außerhalb der Brust (mit Ausnahme von Basal- und Plattenepithelkarzinomen der Haut).
^b nominaler p-Wert stammt aus einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test.
* Letrozol oder Anastrozol

Abbildung 1 NATALEE – Kaplan-Meier-Kurve zum iDFS auf Grundlage der Beurteilung durch den Prüfarzt (Datenschnitt 21. Juli 2023)



AI = Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol)

Einseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test.

In der Gruppe mit Kisqali in Kombination mit einem AI gab es 204 (8,0 %) Ereignisse eines Fernmetastasen-freien Überlebens (distant disease-free survival; DDFS), verglichen mit 256 (10 %) Ereignissen in der Gruppe mit AI allein (HR: 0,749, 95 %-KI: 0,623; 0,900).

Fortgeschrittenes oder metastasiertes MammakarzinomStudie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, deren fortgeschrittene Erkrankung bisher noch nicht behandelt worden war und die entweder in Kombination mit Letrozol oder mit Letrozol alleine behandelt wurden, untersucht.

Insgesamt 668 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 600 mg Kisqali und Letrozol (n = 334) oder Placebo und Letrozol (n = 334), stratifiziert nach vorhandenen Leber- und/oder Lungenmetastasen (Ja [n = 292 (44 %)] versus

Nein [n = 376 (56 %)]). Die demographischen und Krankheitsmerkmale der Studiengruppen waren zur Baseline ausgewogen und vergleichbar. Kisqali wurde als orale Dosis von 600 mg täglich über 21 aufeinanderfolgende Tage gegeben, gefolgt von 7 einnahmefreien Tagen, in Kombination mit 2,5 mg Letrozol einmal täglich über 28 Tage. Es war nicht erlaubt, dass Patientinnen während der Studie oder bei Krankheitsprogression aus der Placebo- in die Kisqali-Gruppe wechseln.

Die in der Studie aufgenommenen Patientinnen waren im Median 62 Jahre alt (Spanne: 23 bis 91). 44,2 % der Patientinnen waren 65 Jahre und älter und 69 davon über 75 Jahre alt. Unter den Patientinnen waren Kaukasier (82,2 %), Asiaten (7,6 %) und Schwarze (2,5 %). Alle Patientinnen hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. Vor Eintritt in die Studie hatten im Kisqali-Arm 46,6 % der Patientinnen eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten und 51,3 % wurden zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Antihormontherapie behandelt. 34,1 % waren *De-novo*-Patientinnen. Bei 22,0 % der Patientinnen waren nur die Knochen betroffen, bei 58,8 % der Patientinnen lag eine viszerale Erkrankung vor. Eine vorangegangene (neo)adjuvante Therapie mit Anastrozol oder Letrozol musste mindestens 12 Monate vor Randomisierung in die Studie beendet sein.

Primäre Analyse

Der primäre Endpunkt der Studie wurde bei einer geplanten Interimsanalyse, die durchgeführt wurde, nachdem 80 % der geplanten Ereignisse in Bezug auf progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß der „*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*“ (RECIST v1.1) und basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patientinnen) beobachtet wurden, erreicht. Dies wurde durch eine verblindete, zentrale, radiologische Bewertung bestätigt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigten im vollständigen Datenset bei Patientinnen, die Kisqali plus Letrozol erhalten hatten, eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS mit einem klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt gegenüber Patientinnen, die Placebo plus Letrozol erhalten hatten (Hazard Ratio von 0,556, 95 %-KI: 0,429; 0,720, einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert 0,00000329).

Der allgemeine Gesundheitszustand und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen der Kisqali-plus-Letrozol-Gruppe und der Placebo-plus-Letrozol-Gruppe.

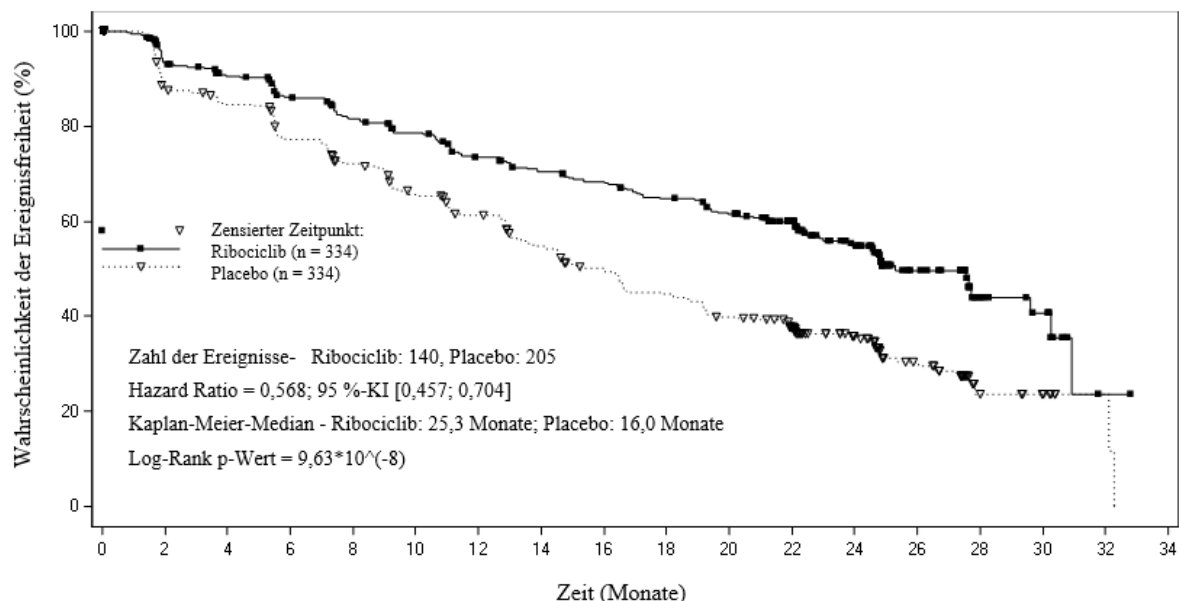
Aktualisierte Wirksamkeitsdaten (Datenschnitt: 02. Januar 2017) sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt.

Das mediane PFS betrug 25,3 Monate (95 %-KI: 23,0; 30,3) bei Patientinnen, die Ribociclib plus Letrozol erhielten und 16,0 Monate (95 %-KI: 13,4; 18,2) bei Patientinnen, die Placebo plus Letrozol erhielten. Geschätzte 54,7 % der Patientinnen, die Ribociclib plus Letrozol erhielten, waren im Vergleich zu 35,9 % in der Placebo-plus-Letrozol-Gruppe nach 24 Monaten progressionsfrei.

Tabelle 9 MONALEESA-2 – Wirksamkeitsergebnisse (PFS) auf Grundlage der radiologischen Beurteilung durch den Prüfarzt (Datenschnitt: 02. Januar 2017)

	Aktualisierte Analyse	
	Kisqali plus Letrozol N = 334	Placebo plus Letrozol N = 334
Progressionsfreies Überleben		
Medianes PFS [Monate] (95 %-KI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-Wert ^a	9,63×10 ⁻⁸	
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patientinnen		
^a p-Wert aus einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test.		

Abbildung 2 MONALEESA-2 - Kaplan-Meier-Kurve zum PFS auf Grundlage der Beurteilung durch den Prüfarzt (Datenschnitt: 02. Januar 2017)



Zahl der noch exponierten Patientinnen																		
Zeit	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

Es wurden mehrere vorab definierte PFS-Subgruppenanalysen basierend auf prognostischen Faktoren und Charakteristika zur Baseline durchgeführt, um die interne Konsistenz des Behandlungseffekts zu untersuchen. Eine Verringerung des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod wurde für den Kisqali-plus-Letrozol-Arm in allen individuellen Patientensubgruppen hinsichtlich Alter, Ethnie, vorheriger adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie oder Hormontherapie, Leber- und/oder Lungenbeteiligung sowie nur in Knochen auftretender Metastasierung beobachtet. Diese war signifikant für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen (HR: 0,561 [95 %-KI: 0,424; 0,743], medianes progressionsfreies Überleben [mPFS] 24,8 Monate für Kisqali-plus-Letrozol versus 13,4 Monate für Letrozol alleine oder ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen (HR: 0,597 [95 %-KI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 Monate versus 18,2 Monate).

Aktualisierte Ergebnisse für die Gesamtansprechrate und die klinische Nutzenrate sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 MONALEESA-2 – Wirksamkeitsergebnisse (ORR, CBR) auf Grundlage der Beurteilung durch den Prüfarzt (Datenschnitt: 02. Januar 2017)

Analyse	Kisqali plus Letrozol (%, 95 %-KI)	Placebo plus Letrozol (%, 95 %-KI)	p-Wert ^c
Vollständiges Datenset	N = 334	N = 334	
Gesamtansprechrate ^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	9,18 × 10 ⁻⁵
Klinische Nutzenrate ^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Patientinnen mit messbarer Erkrankung	n = 257	n = 245	
Gesamtansprechrate ^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	2,54 × 10 ⁻⁴
Klinische Nutzenrate ^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018

^a ORR: Gesamtansprechrate = Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen

^b CBR: Klinische Nutzenrate = Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen (+ stabiler Erkrankung oder nicht-vollständigem Ansprechen/nicht-progressiver Erkrankung ≥ 24 Wochen)

^c p-Werte aus einseitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test

Finale OS-Analyse

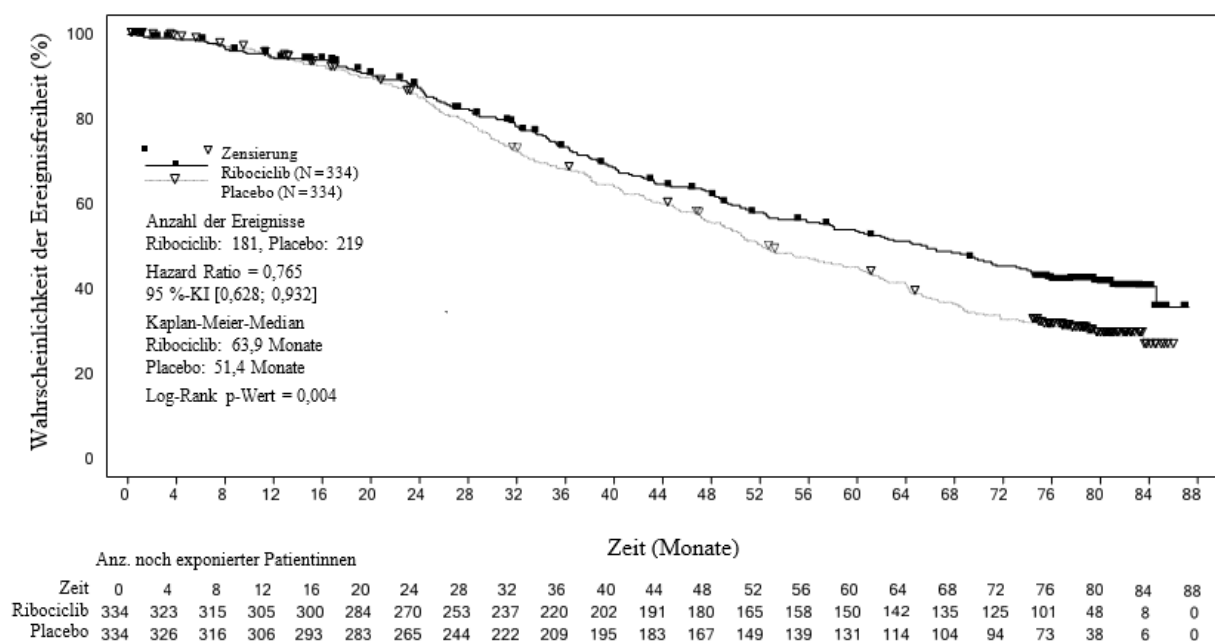
Die Ergebnisse dieser finalen OS-Analyse für die gesamte Studienpopulation sind in Tabelle 11 und Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 11 MONALEESA-2 - Wirksamkeitsergebnisse (OS) (Datenschnitt: 10. Juni 2021)

Gesamtüberleben, gesamte Studienpopulation	Kisqali plus Letrozol N = 334	Placebo plus Letrozol N = 334
Anzahl der Ereignisse - n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
OS, Median [Monate] (95 %-KI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Hazard Ratio ^a (95 %-KI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p-Wert ^b	0,004	
Rate ohne OS-Event, (%) (95 %-KI)		
24 Monate	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 Monate	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 Monate	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)

KI = Konfidenzintervall
^a Hazard Ratio aus stratifiziertem PH-Modell nach Cox
^b p-Wert aus einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test (p < 0,0219 um eine überlegene Wirksamkeit anzugeben).
 Stratifizierung nach Status der Lungen- und/oder Lebermetastasen gemäß IRT (Interactive Response Technology)

Abbildung 3 MONALEESA-2 - Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation (Datenschnitt: 10. Juni 2021)



Log-Rank-Test und Cox-PH-Modell sind stratifiziert nach Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.
 P-Wert aus einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test.

Studie CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie zur Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativen fortgeschrittenen Brustkrebs in Kombination mit einem NSAI oder Tamoxifen plus Goserelin versus Placebo in Kombination mit einem NSAI oder Tamoxifen plus Goserelin beurteilt. Die Patientinnen in MONALEESA-7 hatten keine vorherige endokrine Therapie ihrer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung erhalten.

Insgesamt 672 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 auf Kisqali 600 mg plus NSAI/Tamoxifen plus Goserelin (n = 335) oder Placebo plus NSAI/Tamoxifen plus Goserelin (n = 337) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach: Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (Ja [n = 344 (51,2 %)] versus Nein [n = 328 (48,8 %)]), vorheriger Chemotherapie der fortgeschrittenen Erkrankung (Ja [n = 120 (17,9 %)] versus Nein [n = 552 (82,1 %)] und endokrinem Kombinationspartner (NSAI und Goserelin [n = 493 (73,4 %)] versus Tamoxifen und Goserelin [n = 179 (26,6 %)]). Die demographischen Merkmale sowie die Ausgangsmerkmale der Erkrankung waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen und vergleichbar. Kisqali wurde oral in einer Dosis von 600 mg täglich für 21 aufeinanderfolgende Tage verabreicht, gefolgt von 7 behandlungsfreien Tagen, in Kombination mit NSAI (Letrozol 2,5 mg oder Anastrozol 1 mg) oder Tamoxifen (20 mg) oral einmal täglich für 28 Tage und Goserelin (3,6 mg) subkutan alle 28 Tage bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Ein Wechsel der Patientinnen von Pla-

cebo zu Kisqali war während der Studie oder nach Krankheitsprogression nicht erlaubt. Ein Wechsel des endokrinen Kombinationspartners war ebenfalls nicht zulässig.

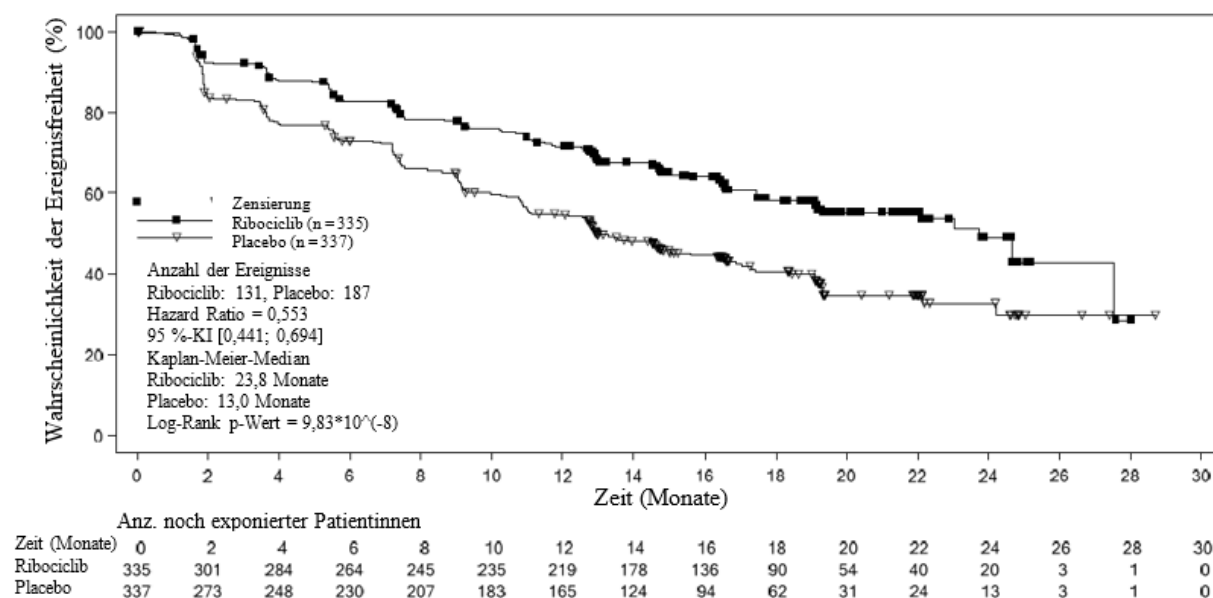
Die Patientinnen in dieser Studie hatten ein medianes Alter von 44 Jahren (Bereich: 25 bis 58 Jahre), und 27,7 % der Patientinnen waren jünger als 40 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patientinnen waren Kaukasier (57,7 %), Asiaten (29,5 %) oder Schwarze (2,8 %), und fast alle Patientinnen (99,0 %) hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 zur Baseline. Vor Aufnahme in die Studie hatten 14 % der 672 Patientinnen eine vorherige Chemotherapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten; 32,6 % der Patientinnen hatten eine adjuvante Chemotherapie und 18,0 % eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten; 39,6 % wurden zuvor mit einer adjuvanten Antihormontherapie und 0,7 % mit einer neoadjuvanten Antihormontherapie behandelt. In der Studie E2301 hatten 40,2 % der Patientinnen eine *De-novo*-Metastasierung, bei 23,7 % waren nur die Knochen betroffen und bei 56,7 % lag eine viszerale Erkrankung vor.

Der primäre Endpunkt der Studie wurde bei der primären Analyse nach beobachteten 318 Ereignissen bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach den Kriterien von RECIST v1.1 im vollständigen Analysedatensatz (alle randomisierten Patientinnen) erreicht. Die primären Wirksamkeitsergebnisse wurden durch die PFS-Ergebnisse auf der Basis einer verblindeten, unabhängigen, zentralen radiologischen Bewertung bestätigt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse 19,2 Monate.

In der Gesamtstudienpopulation zeigten die Wirksamkeitsergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patientinnen unter Kisqali plus NSAI/Tamoxifen plus Goserelin im Vergleich zu Patientinnen unter Placebo plus NSAI/Tamoxifen plus Goserelin (Hazard Ratio 0,553, 95 %-KI: 0,441; 0,694, einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test, p-Wert $9,83 \times 10^{-8}$) mit einem klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt. Das mediane PFS betrug 23,8 Monate (95 %-KI: 19,2; NE) für die mit Kisqali plus NSAI/Tamoxifen plus Goserelin behandelten Patientinnen und 13,0 Monate (95 %-KI: 11,0; 16,4) für Patientinnen, die Placebo plus NSAI/Tamoxifen plus Goserelin erhielten.

Die Verteilung des PFS ist in der Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4 MONALEESA-7 - Kaplan-Meier-Kurve des PFS in der Gesamtpopulation gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt



Die PFS-Ergebnisse auf der Basis der unabhängigen, verblindeten, zentralen radiologischen Bewertung einer nach Zufallskriterien ausgewählten Subgruppe von ca. 40 % der randomisierten Patientinnen bestätigten die primären Wirksamkeitsergebnisse gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt (Hazard Ratio 0,427, 95 %-KI: 0,288; 0,633).

Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse waren die Daten zum Gesamtüberleben mit 89 (13 %) Todesfällen (HR 0,916 [95 %-KI: 0,601; 1,396]) noch unreif.

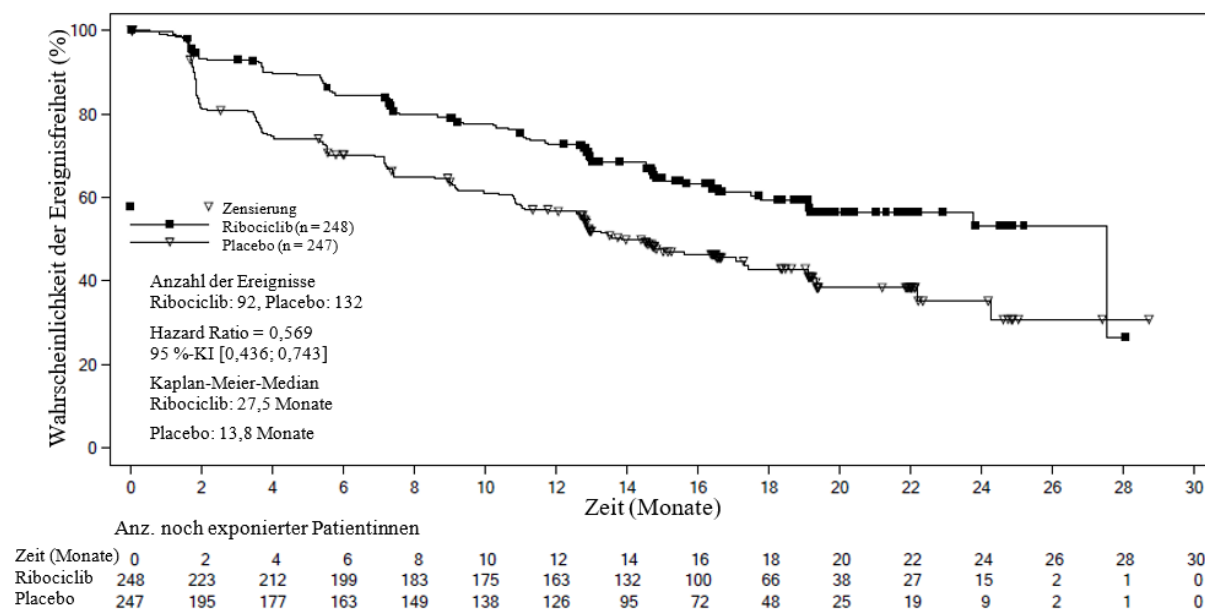
Die Gesamtansprechrate (ORR) gemäß Bewertung durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 war im Kisqali-Arm (40,9 %; 95 %-KI: 35,6; 46,2) höher als im Placebo-Arm (29,7 %; 95 %-KI: 24,8; 34,6, $p = 0,00098$). Die beobachtete klinische Nutzenrate (CBR) war im Kisqali-Arm (79,1 %; 95 %-KI: 74,8; 83,5) höher als im Placebo-Arm (69,7 %; 95 %-KI: 64,8; 74,6, $p = 0,002$).

In der vorgegebenen Subgruppenanalyse von 495 Patientinnen, die Kisqali oder Placebo in Kombination mit NSAI plus Goserelin erhalten hatten, betrug das mediane PFS 27,5 Monate (95 %-KI: 19,1; NE) in der Kisqali-plus-NSAI-Subgruppe und 13,8 Monate (95 %-KI: 12,6; 17,4) in der Placebo-plus-NSAI-Subgruppe [HR: 0,569; 95 %-KI: 0,436; 0,743]. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst, und die Kaplan-Meier-Kurven für PFS sind in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 12 MONALEESA-7 - Wirksamkeitsergebnisse (PFS) bei Patientinnen unter NSAI

	Kisqali plus NSAI plus Goserelin n = 248	Placebo plus NSAI plus Goserelin n = 247
Progressionsfreies Überleben ^a		
Medianes PFS [Monate] (95 %-KI)	27,5 (19,1; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,569 (0,436; 0,743)	
KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patientinnen, NE = nicht abschätzbar.		
^a PFS gemäß radiologischer Bewertung durch den Prüfarzt		

Abbildung 5 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß Bewertung durch den Prüfarzt bei Patientinnen unter NSAI



Die Wirksamkeitsergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) und klinische Nutzenrate (CBR) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13 MONALEESA-7 - Wirksamkeitsergebnisse (ORR, CBR) gemäß Bewertung durch den Prüfarzt bei Patientinnen unter NSAI

Analyse	Kisqali plus NSAI plus Goserelin (%, 95 %-KI) n = 248	Placebo plus NSAI plus Goserelin (%, 95 %-KI) n = 247
Vollständiger Analysedatensatz		
Gesamtansprechrate (ORR) ^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Klinische Nutzenrate (CBR) ^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Patientinnen mit messbarer Erkrankung		
Gesamtansprechrate ^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Klinische Nutzenrate ^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen		
^b CBR: Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen (+ stabiler Erkrankung oder nicht-vollständigem Ansprechen/nicht-progredienter Erkrankung ≥ 24 Wochen)		

Die Ergebnisse in der Kisqali-plus-NSAI-Subgruppe waren in allen Subgruppen hinsichtlich Alter, Ethnie, vorheriger adjuvanter/neo-adjuvanter Chemotherapie oder Antihormontherapie, Leber- und/oder Lungenbeteiligung und Metastasierung nur in Knochen einheitlich.

Reifere Daten zum Gesamtüberleben (OS) mit cut-off 30. November 2018 sind in Tabelle 14 und den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

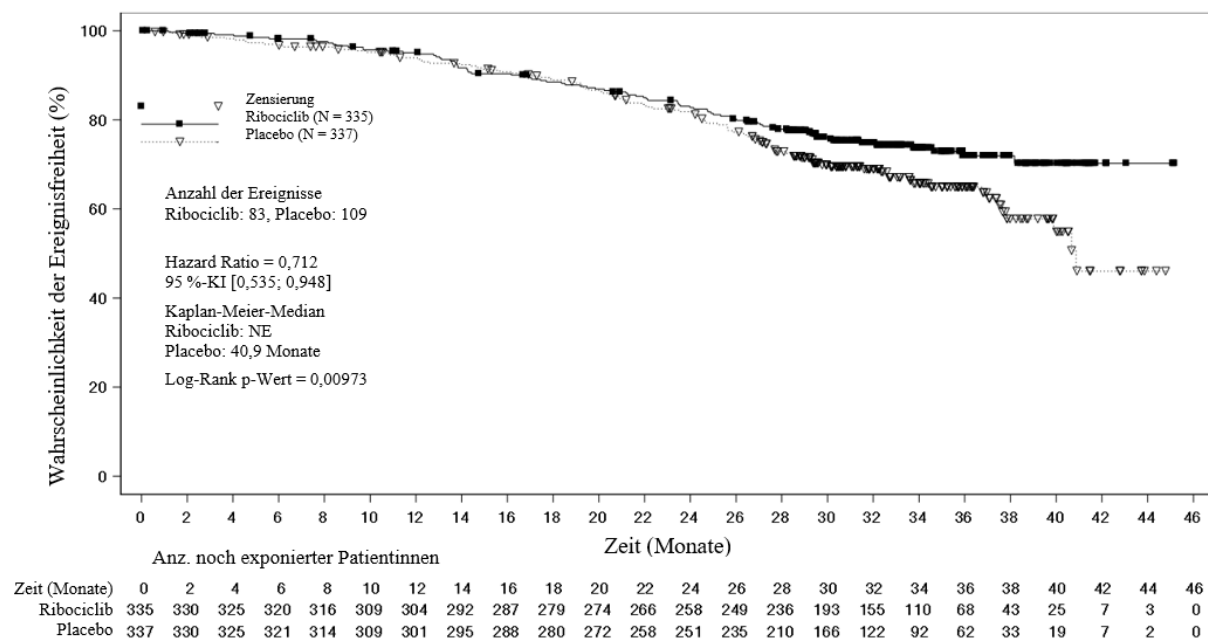
In der zweiten OS-Analyse wurde der wichtigste sekundäre Endpunkt, nämlich eine statistisch signifikante Verbesserung des OS, erreicht.

Tabelle 14 MONALEESA-7 – Wirksamkeitsergebnisse (OS) (Datenschnitt: 30. November 2018)

Gesamtüberleben, gesamte Studienpopulation	Aktualisierte Analyse	
	Kisqali 600 mg N = 335	Placebo N = 337
Anzahl der Ereignisse – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
OS, Median [Monate] (95 %-KI)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-Wert ^a	0,00973	
Gesamtüberleben, NSAI-Subgruppe	Aktualisierte Analyse	
	Kisqali 600 mg n = 248	Placebo n = 247
Anzahl der Ereignisse – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
OS, Median [Monate] (95 %-KI)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,699 (0,501; 0,976)	

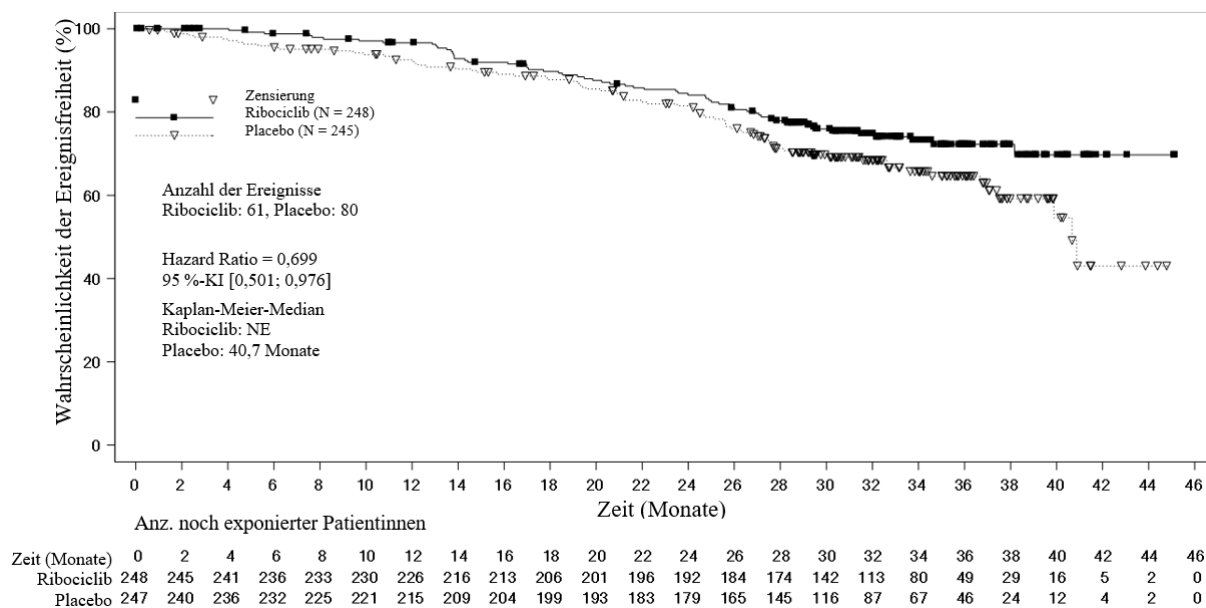
KI = Konfidenzintervall, NE = nicht abschätzbar, N = Anzahl Patientinnen;
^ap-Wert aus einseitigem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Lungen- und/oder Lebermetastasen, vorhergehender Chemotherapie wegen fortgeschrittener Erkrankung und endokrinem Kombinationspartner nach IRT (*Interactive Response Technology*)

Abbildung 6 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-Kurve der finalen OS-Analyse (Datenschnitt: 30. November 2018)



Log-Rank-Test und Cox-Modell sind stratifiziert nach Lungen- und/oder Lebermetastasen, vorhergehender Chemotherapie wegen fortgeschrittener Erkrankung und endokrinem Kombinationspartner nach IRT

Abbildung 7 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier-Kurve der finalen OS-Analyse bei Patientinnen, die einen NSAI erhalten haben (Datenschnitt: 30. November 2018)



Hazard Ratio basiert auf nicht-stratifiziertem Cox-Model

Darüber hinaus war die Wahrscheinlichkeit von Progression oder Tod während der nächsten Therapielinie (PFS2) bei Patientinnen, die zuvor Ribociclib in der Studie erhalten hatten, mit einer HR von 0,692 (95 %-KI: 0,548; 0,875) in der Gesamtpopulation geringer als im Placebo-Arm. Im Median betrug PFS2 im Placebo-Arm 32,3 Monate (95 %-KI: 27,6; 38,3) vs. „nicht erreicht“ (95 %-KI: 39,4; NE) im Ribociclib-Arm. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der NSAI-Subgruppe mit einer HR von 0,660 (95 %-KI: 0,503; 0,868) und einem medianen PFS2 von 32,3 Monaten (95 %-KI: 26,9; 38,3) im Placebo-Arm vs. „nicht erreicht“ (95 %-KI: 39,4; NE) im Ribociclib-Arm beobachtet.

Studie CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali wurde in Kombination mit Fulvestrant versus Fulvestrant allein in einer im Verhältnis 2:1 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie an 726 postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs beurteilt, die noch keine oder nur eine vorherige endokrine Therapie erhalten hatten.

Die Patientinnen in dieser Studie hatten ein medianes Alter von 63 Jahren (Bereich: 31 bis 89 Jahre). 46,7 % der Patientinnen waren 65 Jahre alt oder älter, darunter 13,8 % der Patientinnen im Alter von 75 Jahren oder älter. Die Patientinnen waren Kaukasier (85,3 %), Asiaten (8,7 %) oder Schwarze (0,7 %), und fast alle Patientinnen (99,7 %) hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. In die Studie wurden Patientinnen mit Erst- und Zweitlinientherapie aufgenommen (19,1 % hatten eine *De-novo*-Metastasierung). Vor Aufnahme in die Studie hatten 42,7 % der Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie und 13,1 % eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, während 58,5 % eine adjuvante endokrine Therapie und 1,4 % eine neoadjuvante endokrine Therapie sowie 21 % eine vorherige endokrine Therapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs erhalten hatten. In der Studie F2301 waren bei 21,2 % der Patientinnen nur die Knochen befallen und bei 60,5 % lag eine viszerale Erkrankung vor.

Primäre Analyse

Der primäre Endpunkt der Studie wurde bei der primären Analyse nach beobachteten 361 Ereignissen bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach den Kriterien von RECIST v1.1 im vollständigen Analysedatensatz (alle randomisierten Patientinnen, Datenschnitt: 03. November 2017) erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse 20,4 Monate.

Die primären Wirksamkeitsergebnisse zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patientinnen unter Kisqali plus Fulvestrant im Vergleich zu Patientinnen unter Placebo plus Fulvestrant im vollständigen Analysedatensatz (Hazard Ratio 0,593, 95 %-KI: 0,480; 0,732, einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test, p-Wert = $4,1 \times 10^{-7}$), mit einer geschätzten Reduktion des relativen Risikos für Progression oder Tod von 41 % zugunsten des Kisqali-plus-Fulvestrant-Arms.

Die primären Wirksamkeitsergebnisse wurden durch eine stichprobenartige zentrale Überprüfung eines Teildatensatzes der Bildgebung von 40 % mittels verblindeter, unabhängiger, zentraler radiologischer Bewertung bestätigt (Hazard Ratio 0,492, 95 %-KI: 0,345; 0,703).

Eine deskriptive Aktualisierung des PFS wurde zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (OS) durchgeführt. Die aktualisierten PFS-Ergebnisse für die Gesamtpopulation und die Subgruppen auf der Basis der vorherigen endokrinen Therapie sind in Tabelle 15 zusammengefasst, und die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 15 MONALEESA-3 (F2301) – Aktualisierte PFS-Ergebnisse gemäß Bewertung durch Prüfarzte (Datenschnitt: 03. Juni 2019)

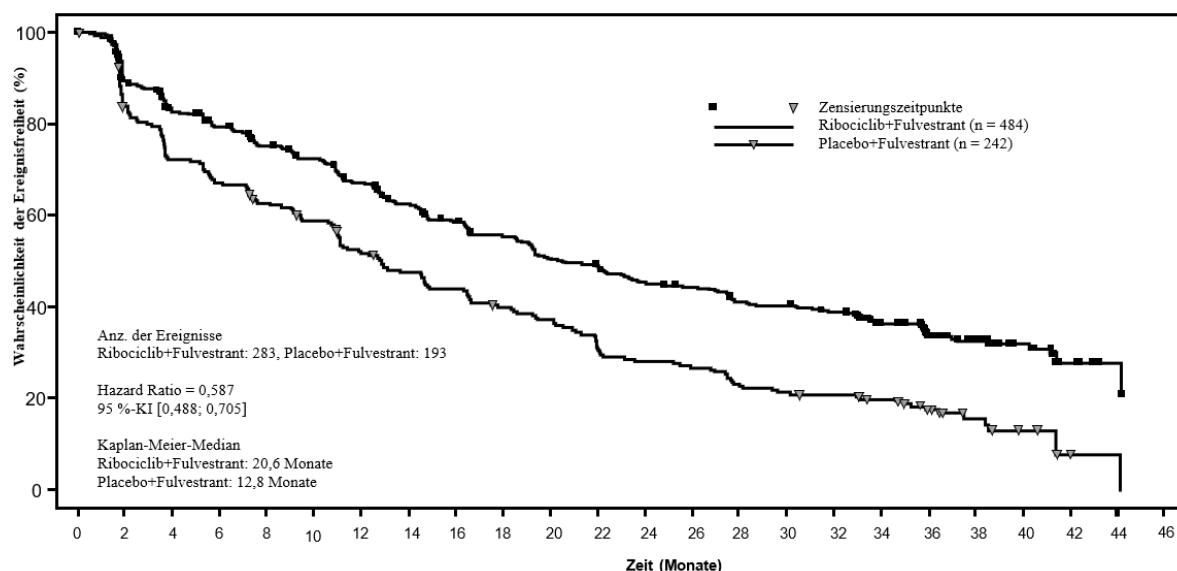
	Kisqali plus Fulvestrant n = 484	Placebo plus Fulvestrant n = 242
Progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation		
Anzahl der Ereignisse – n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
Medianes PFS [Mon.] (95 %-KI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Erstlinien-Subgruppe ^a	Kisqali plus Fulvestrant n = 237	Placebo plus Fulvestrant n = 128
Anzahl der Ereignisse – n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
Medianes PFS [Mon.] (95 %-KI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Subgruppe mit Zweitlinie oder Frührezidiv ^b	Kisqali plus Fulvestrant n = 237	Placebo plus Fulvestrant n = 109
Anzahl der Ereignisse – n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
Medianes PFS [Mon.] (95 %-KI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,571 (0,443; 0,737)	

KI = Konfidenzintervall

^a Patientinnen mit *de novo* fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorherige endokrine Therapie und Patientinnen, die nach Abschluss der 12-monatigen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten.

^b Patientinnen, deren Erkrankung während der adjuvanten Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der (neo)adjuvanten endokrinen Therapie rezidierte, sowie Patientinnen, die nach einer endokrinen Therapielinie bei fortgeschrittener Erkrankung eine Progression aufwiesen.

Abbildung 8 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß Bewertung durch den Prüfarzt (Vollständiger Analyse-datensatz [FAS]) (Datenschnitt: 03. Juni 2019)



Ribociclib	484	403	364	346	323	305	282	258	239	225	205	198	181	174	159	156	149	127	92	65	29	11	4	0
Placebo	242	195	168	156	144	134	116	106	98	88	82	68	62	59	51	47	45	41	21	13	6	2	1	0

Die Wirksamkeitsergebnisse für die Gesamtansprechrate (ORR) und die klinische Nutzenrate (CBR) gemäß Bewertung durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16 MONALEESA-3 – Wirksamkeitsergebnisse (ORR, CBR) gemäß Bewertung durch den Prüfarzt (Datenschnitt: 03. November 2017)

Analyse	Kisqali plus Fulvestrant (%, 95 %-KI)	Placebo plus Fulvestrant (%, 95 %-KI)
Vollständiger Analysedatensatz	N = 484	N = 242
Gesamtansprechrate (ORR) ^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Klinische Nutzenrate (CBR) ^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Patientinnen mit messbarer Erkrankung	n = 379	n = 181
Gesamtansprechrate ^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Klinische Nutzenrate ^b	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)

^a ORR: Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen
^b CBR: Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen (+ stabiler Erkrankung oder nicht-vollständigem Ansprechen/nicht-progredienter Erkrankung ≥ 24 Wochen)

Die Hazard Ratios auf der Basis von vorgegebenen Subgruppenanalysen der Patientinnen, die mit Kisqali plus Fulvestrant behandelt wurden, zeigten einen einheitlichen Nutzen in allen Subgruppen hinsichtlich Alter, Vorbehandlung (früh oder fortgeschritten), vorherigen adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapien oder Antihormontherapien, Leber- und/oder Lungenbeteiligung sowie Metastasierung nur in den Knochen.

Analyse des Gesamtüberlebens (OS)

In der zweiten OS-Analyse wurde der sekundäre Endpunkt, eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS), erreicht.

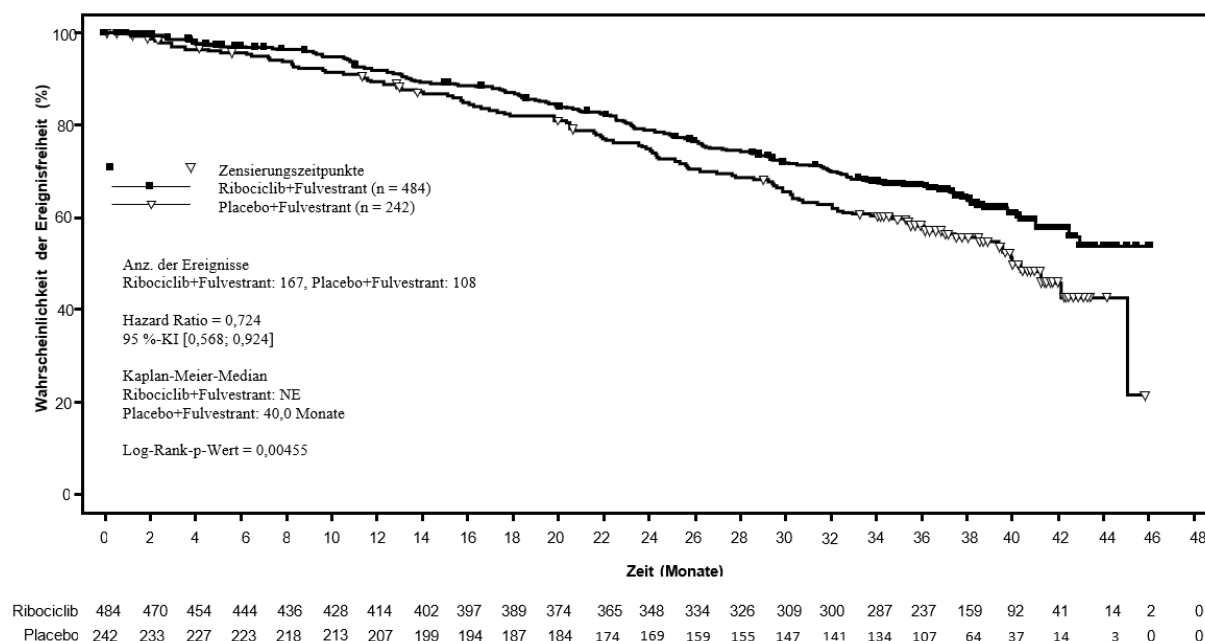
Die Ergebnisse dieser finalen OS-Analyse in der Gesamtpopulation der Studie und die Subgruppenanalysen sind in Tabelle 17 und Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 17 MONALEESA-3 (F2301) – Wirksamkeitsergebnisse (OS) (Datenschnitt: 03. Juni 2019)

	Kisqali plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Gesamtpopulation	N = 484	N = 242
Anz. der Ereignisse - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Medianes OS [Mon.] (95 %-KI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95 %-KI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p-Wert ^b	0,00455	
Erstlinien-Subgruppe	n = 237	n = 128
Anz. der Ereignisse - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95 %-KI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Subgruppe mit Zweitlinie oder Frührezidiv	n = 237	n = 109
Anz. der Ereignisse - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95 %-KI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

NE = nicht abschätzbar
^a Hazard Ratio aus PH-Modell nach Cox, stratifiziert nach Lungen- und/oder Lebermetastasen, vorheriger endokriner Therapie.
^b Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Lungen- und/oder Lebermetastasen, vorheriger endokriner Therapie nach IRT. Der p-Wert ist einseitig und wird mit einem Schwellenwert von 0,01129 verglichen, der mit der Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) für ein Gesamtsignifikanzniveau von 0,025 bestimmt wurde.
^c Hazard Ratio aus unstratifiziertem PH-Modell nach Cox.

Abbildung 9 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier-Kurve des OS (vollständiger Analysedatensatz [FAS]) (Datenschnitt: 03. Juni 2019)



Der Log-Rank-Test und das Cox-Modell sind stratifiziert nach Lungen- und/oder Lebermetastasen, vorheriger Chemotherapie der fortgeschrittenen Erkrankung und endokrinem Kombinationspartner gemäß IRT.

In der Gesamtpopulation der Studie war die Zeit bis zur Progression unter der nächsten Therapielinie oder bis zum Tod (PFS2) bei den Patientinnen im Kisqali-Arm länger als bei den Patientinnen im Placebo-Arm (HR: 0,670 [95 %-KI: 0,542; 0,830]). Das mediane PFS2 betrug 39,8 Monate (95 %-KI: 32,5; NE) für den Kisqali-Arm und 29,4 Monate (95 %-KI: 24,1; 33,1) im Placebo-Arm.

Studie CLEE011A3201C (RIGHT Choice)

RIGHT Choice war eine randomisierte, unverblindete Phase-II-Studie (N = 222), in der die Kombination aus Ribociclib plus NSAI (Letrozol oder Anastrozol) plus Goserelin (n = 112) mit einer Kombinationschemotherapie (Docetaxel plus Capecitabin, Paclitaxel plus Gemcitabin oder Capecitabin plus Vinorelbin, n = 110) bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs verglichen wurde, für die eine Kombinationschemotherapie indiziert war. Die Patientinnen hatten zuvor weder eine Hormontherapie, mit Ausnahme von LHRH-Agonisten, noch eine Chemotherapie gegen den fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten.

Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt: 12. April 2022) erreicht und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Ribociclib-plus-NSAI-Arm im Vergleich zum Kombinationschemotherapie-Arm (HR: 0,536; 95 %-KI: 0,363; 0,793; p-Wert aus einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test = 0,000727). Das mediane PFS betrug 24,0 Monate im Ribociclib-plus-NSAI-Arm gegenüber 12,3 Monaten im Kombinationschemotherapie-Arm.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Gesamtansprechrate (ORR) und die Zeit bis zum Ansprechen (TTR), die auf der Beurteilung durch den lokalen Prüfarzt ohne bildgebende Bestätigung basierten. Die unbestätigte ORR betrug 65,2 % im Ribociclib-plus-NSAI-Arm gegenüber 60,0 % im Kombinationschemotherapie-Arm. Die mediane TTR betrug 4,9 Monate im Ribociclib-plus-NSAI-Arm gegenüber 3,2 Monaten im Kombinationschemotherapie-Arm.

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (10. Mai 2023) noch unreif; es gab 34 Todesfälle (30,4 %) im Ribociclib-plus-NSAI-Arm und 29 Todesfälle (26,4 %) im Kombinationschemotherapie-Arm. Das mediane OS wurde weder im Ribociclib-plus-NSAI-Arm (95 %-KI: 38,6 Monate, NE) noch im Kombinationschemotherapie-Arm (95 %-KI: 30,8 Monate, NE) erreicht; HR: 0,92, 95 %-KI: 0,56; 1,52.

Ältere Patientinnen

Von allen Patientinnen, die Kisqali in den Studien MONALEESA-2 und MONALEESA-3 erhielten, war ein repräsentativer Anteil ≥ 65 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre alt (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit von Kisqali zwischen diesen Patientinnen und jüngeren Patientinnen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen

In den drei Zulassungsstudien (MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7) wurden 510 (53,8 %) Patientinnen mit normaler Nierenfunktion, 341 (36 %) Patientinnen mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 97 (10,2 %) Patientinnen mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mit Ribociclib behandelt. Es wurde keine Patientin mit einer schweren Nierenfunktionsstörung in die Studi-

en eingeschlossen. Die Ergebnisse hinsichtlich PFS waren bei Patientinnen mit leichten und mäßigen Nierenfunktionsstörungen, die Ribociclib in der Anfangsdosis von 600 mg erhielten, vergleichbar zu Patientinnen mit normaler Nierenfunktion. Das Sicherheitsprofil war im Allgemeinen über alle Kohorten von Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen hinweg konsistent (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Studie CLEE011Q12101

Um die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Ribociclib mit TOTEM zu bewerten, wurde eine multizentrische Phase-I/II-Studie bei pädiatrischen (4 bis < 18 Jahre, n = 10) und jungen erwachsenen (18 bis 20 Jahre, n = 2) Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Neuroblastom (NB) oder anderen soliden Tumoren (darunter das alveoläre Rhabdomyosarkom/Rhabdomyosarkom, das maligne Gliom, das maligne Astrozytom, das Glioblastom und das Medulloblastom) durchgeführt. In der Phase-I-Dosisfindungsphase wurden drei Kohorten abgeschlossen, in denen die folgenden Dosierungsschemata in einem 28-tägigen Behandlungszyklus untersucht wurden: Gleichzeitige Gabe von Ribociclib 200 mg/m²/Tag (Tage 1 bis 21) plus Topotecan 0,75 mg/m²/Tag und Temozolomid 150 mg/m²/Tag (Tage 1 bis 5); Sequenzielle Gabe von Ribociclib 100 mg/m²/Tag (Tage 6 bis 21) nach Topotecan 0,75 mg/m²/Tag und Temozolomid 150 mg/m²/Tag (Tage 1 bis 5); Gleichzeitige Gabe von Ribociclib 100 mg/m²/Tag (Tage 1 bis 14) plus Topotecan 0,75 mg/m²/Tag und Temozolomid 100 mg/m²/Tag (Tage 1 bis 5). Die Patienten hatten ein medianes Alter von 14 Jahren (n = 12), 7 waren weiblich. Es wurde kein objektives Ansprechen beobachtet. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) und die empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) konnten in dieser Studie aufgrund dosislimitierender Toxizität (DLT) nicht bestimmt werden. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kisqali eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Ribociclib wurden bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung nach täglichen oralen Dosen von 50 mg bis 1 200 mg durchgeführt. Gesunde Probanden erhielten orale Einzeldosen von 400 mg bis 600 mg oder wiederholt Tagesdosen (8 Tage) von 400 mg.

Resorption

Die geometrische mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Ribociclib nach einer oralen Einzeldosis von 600 mg betrug bei gesunden Probanden 65,8 %.

Nach oraler Gabe lag die Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (t_{max}) zwischen 1 und 4 Stunden. Ribociclib zeigte im untersuchten Dosisbereich (50 bis 1 200 mg) leicht überproportionale Anstiege der Exposition (C_{max} und AUC). Nach wiederholter einmal täglicher Gabe wurde der Steady State in der Regel nach 8 Tagen erreicht. Der geometrische Mittelwert des Akkumulationsverhältnisses von Ribociclib betrug 2,51 (Spanne: 0,97 bis 6,40).

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zum Nüchternzustand hatte die orale Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Ribociclib Filmtabletten mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit keine Auswirkung auf die Rate und das Ausmaß der Resorption von Ribociclib.

Verteilung

In vitro bindet Ribociclib konzentrationsunabhängig (10 bis 10 000 ng/ml) zu etwa 70 % an humane Plasmaproteine. Ribociclib war zu gleichen Teilen zwischen roten Blutkörperchen und Plasma verteilt, wobei das mittlere Blut-zu-Plasma-Verhältnis *in vivo* bei 1,04 lag. Das durch eine populationspharmakokinetische Analyse ermittelte scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}/F) betrug 1 090 Liter.

Biotransformation

In-vitro- und *In-vivo*-Studien ergaben, dass Ribociclib beim Menschen hauptsächlich über hepatische Metabolisierung durch CYP3A4 eliminiert wird. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 600 mg ¹⁴C-markiertem Ribociclib beim Menschen bestanden die primären Stoffwechselwege für Ribociclib in Oxidation (Dealkylierung, C- und/oder N-Oxygenierung, Oxidation (-2H)) und Kombinationen davon. Die Ribociclib-Metaboliten der Phase I unterlagen in Phase II folgenden Konjugationsreaktionen: N-Acetylierung, Sulfatierung, Cystein-Konjugation, Glykosylierung und Glucuronidierung. Die hauptsächlich im Plasma zirkulierende Form des Arzneimittels war Ribociclib. Die zirkulierenden Hauptmetaboliten waren u. a. die Metaboliten M13 (CCI284, N-Hydroxylierung), M4 (LEQ803, N-Demethylierung) und M1 (sekundäres Glucuronid). Die klinische Aktivität (aus pharmakologischer und sicherheitsrelevanter Sicht) von Ribociclib war hauptsächlich auf die Muttersubstanz zurückzuführen, während die zirkulierenden Metaboliten kaum zur Wirkung beitrugen.

Ribociclib wird im großen Ausmaß metabolisiert, wobei der Anteil des unveränderten Arzneimittels im Stuhl 17,3 % und im Urin 12,1 % der Dosis betrug. Der Metabolit LEQ803 war die vornehmlich ausgeschiedene Metabolitenform, wobei im Verhältnis zur angewendeten Dosis etwa 13,9 % im Stuhl und 3,74 % im Urin zu finden waren. Zahlreiche andere Metaboliten wurden in geringer Menge sowohl im Stuhl als auch im Urin gefunden (≤ 2,78 % der angewendeten Dosis).

Elimination

Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung lag nach Gabe von 600 mg der geometrische Mittelwert der effektiven Halbwertszeit im Plasma (ermittelt anhand des Akkumulationsverhältnisses) bei 32,0 Stunden (63 % CV) und der geometrische Mittelwert der apparenten oralen Clearance (CL/F) bei 25,5 l/h (66 % CV) im Steady State. Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wird davon ausgegangen, dass die Ribociclib-Exposition bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom etwas geringer ist als bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die mit der gleichen Dosis behandelt werden. In Studien mit gesunden Probanden lag nach Gabe von 600 mg der geometrische Mittelwert der apparenten terminalen Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ribociclib zwischen 29,7 und 54,7 Stunden und der geometrische Mittelwert der CL/F zwischen 39,9 und 77,5 l/h.

Ribociclib und seine Metaboliten werden vornehmlich über den Stuhl ausgeschieden. Die renale Ausscheidung spielt nur eine untergeordnete Rolle. Bei 6 gesunden männlichen Probanden wurden nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Ribociclib innerhalb von 22 Tagen 91,7 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich über den Stuhl (69,1 %), während 22,6 % der Dosis im Urin gefunden wurden.

Linearität/Nicht-Linearität

Ribociclib zeigte im untersuchten Dosisbereich von 50 mg bis 1 200 mg sowohl nach Einzeldosis als auch bei wiederholter Gabe leicht überproportionale Anstiege der Exposition ($C_{\max}$ und AUC). Diese Analyse wird dadurch eingeschränkt, dass die Fallzahlen aus den meisten Dosiskohorten gering sind und ein Großteil der Daten aus der Dosiskohorte mit 600 mg stammt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ribociclib wurde in einer Niereninsuffizienz-Studie mit 14 gesunden Probanden und normaler Nierenfunktion (absolute glomeruläre Filtrationsrate [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 Probanden mit leichten Nierenfunktionsstörungen (aGFR 60 bis < 90 ml/min), 6 Probanden mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (aGFR 30 bis < 60 ml/min), 7 Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen (aGFR 15 bis < 30 ml/min) und 3 Probanden mit Nierenfunktionsstörungen im Endstadium („End-Stage Renal Disease“ = ESRD) (aGFR < 15 ml/min) bei einer Einmalgabe von 400 mg Ribociclib untersucht.

Bei Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz stiegen die AUC_{inf} und die $C_{\max}$ im Vergleich zur Exposition bei Personen mit normaler Nierenfunktion um das 1,6-Fache, 1,9-Fache und 2,7-Fache bzw. um das 1,8-Fache, 1,8-Fache und 2,3-Fache an. Da die Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib einen großen Anteil von Patientinnen mit leichten Nierenfunktionsstörungen einschlossen (siehe Abschnitt 5.1), wurden die Daten der Probanden mit mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörungen aus der Niereninsuffizienzstudie auch mit den gepoolten Daten der Patientinnen mit normaler Nierenfunktion und leichten Nierenfunktionsstörungen verglichen. Im Vergleich zu den gepoolten Daten für Probanden mit normaler Nierenfunktion oder leichten Nierenfunktionsstörungen stieg bei Patientinnen mit mäßigen bzw. schweren Nierenfunktionsstörungen die AUC_{inf} um das 1,6- bzw. 2,2-Fache und $C_{\max}$ um das 1,5- bzw. 1,9-Fache an. Ein Unterschied für Probanden mit ESRD wurde aufgrund der geringen Anzahl von Probanden nicht berechnet, aber die Ergebnisse weisen auf einen ähnlichen oder etwas stärkeren Anstieg der Exposition von Ribociclib im Vergleich zu Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen hin.

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ribociclib wurde auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom untersucht, die in Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien eingeschlossen waren und die Startdosis von 600 mg erhielten (siehe Abschnitt 5.1). In einer Subgruppenanalyse der pharmakokinetischen Daten von Ribociclib aus Studien mit Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach oraler Gabe von 600 mg als Einzeldosis oder Mehrfachgabe waren AUC_{inf} und $C_{\max}$ bei Patientinnen mit leichten ($n = 57$) oder mäßigen ($n = 14$) Nierenfunktionsstörungen und bei Patientinnen mit einer normalen Nierenfunktion ($n = 86$) vergleichbar. Dies deutet darauf hin, dass eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Ribociclib hat.

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer Studie zur Pharmakokinetik bei Personen ohne Krebs mit Leberfunktionsstörung hatten leichte Leberfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib-Exposition (siehe Abschnitt 4.2). Die mittlere Exposition gegenüber Ribociclib war bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Rate des geometrischen Mittelwerts [GMR]: 1,44 für $C_{\max}$; 1,28 für AUC_{inf}) und schwerer Leberfunktionsstörung (GMR: 1,32 für $C_{\max}$; 1,29 für AUC_{inf}) weniger als 2-fach erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 160 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit normaler Leberfunktion und 47 Patientinnen mit leichter Leberfunktionsstörung hatten leichte Leberfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib-Exposition, was die Ergebnisse der Studie zur Auswirkung von Leberfunktionsstörungen zusätzlich bestätigt. Ribociclib wurde nicht bei Patientinnen mit Brustkrebs und mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Einfluss von Alter, Gewicht, Geschlecht und Ethnizität

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass es bezüglich der systemischen Exposition gegenüber Ribociclib keine klinisch relevanten Einflüsse von Alter, Körpergewicht oder Geschlecht gibt, die eine Dosisanpassung erforderlich machen. Daten zur unterschiedlichen Pharmakokinetik aufgrund der Ethnizität sind zu begrenzt, um daraus Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ribociclib wurde bei pädiatrischen (n = 10) und jungen erwachsenen (n = 2) Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Neuroblastom oder anderen soliden Tumoren im Rahmen der Dosisfindung einer Phase-I/II-Studie mit Kisqali in Kombination mit TOTEM als gleichzeitige oder sequenzielle Gabe untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die Exposition von Ribociclib stieg mit einer Dosiserhöhung von 100 auf 200 mg/m²/Tag, wobei T_{max} bei allen Patienten zwischen 1 und 4 Stunden lag. Bei einer Ribociclib-Dosis von 100 mg/m²/Tag und gleichzeitiger Gabe von TOTEM betrug der geometrische Mittelwert der apparenten oralen Clearance (CL/F) von Ribociclib im Steady State 35,4 l/h (69 % CV) und das geometrische mittlere Akkumulationsverhältnis 1,06 (53,9 % CV) (n = 5).

In-vitro-Daten zu Wechselwirkungen

Wirkung von Ribociclib auf Cytochrom-P450-Enzyme

In vitro ist Ribociclib in klinisch relevanten Konzentrationen ein reversibler Inhibitor von CYP1A2, CYP2E1 und CYP3A4/5 sowie ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4/5. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten, dass Ribociclib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Potenzial zur Hemmung der Aktivitäten von CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 hat. Ribociclib hat kein Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition von CYP1A2, CYP2C9 und CYP2D6.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Ribociclib weder die UDP-Glucuronosyltransferase noch die CYP-Enzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 über PXR induzieren kann. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Kisqali Substrate dieser Enzyme beeinflusst. Die *In-vitro*-Daten sind nicht ausreichend, um eine potenzielle Induktion von CYP2B6 über CAR durch Ribociclib auszuschließen.

Wirkung von Transportern auf Ribociclib

Ribociclib ist *in vitro* ein Substrat von P-gp. Basierend auf Daten zur Massenbilanz ist es aber unwahrscheinlich, dass eine Hemmung von P-gp oder BCRP die Exposition von Ribociclib bei therapeutischen Dosierungen beeinflusst. Ribociclib ist *in vitro* kein Substrat der hepatischen *up-take*-Transporter OATP1B1, OATP1B3 oder OCT-1.

Wirkung von Ribociclib auf Transporter

In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass Ribociclib ein Potenzial zur Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 und BSEP besitzt. Ribociclib hemmt in klinisch relevanten Konzentrationen *in vitro* nicht OAT1, OAT3 oder MRP2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

In-vivo-Studien zur kardialen Sicherheit bei Hunden zeigten eine dosis- und konzentrationsabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls bei einer Exposition, wie sie bei Patienten nach Anwendung der empfohlenen Dosis von 600 mg zu erwarten ist. Bei erhöhten Expositionen (ungefähr dem 5-Fachen der erwarteten klinischen C_{max}) besteht außerdem das Potenzial einer Induktion von vorzeitigen ventrikulären Kontraktionen (PVC).

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (Behandlungsschema: 3 Wochen Verabreichung/1 Woche Pause), die bis zu 27 Wochen an Ratten und bis zu 39 Wochen an Hunden durchgeführt wurden, zeigten, dass das hepatobiliäre System (proliferative Veränderungen, Cholestase, sandähnliche Gallensteine und eingedickte Galle) das primäre Ziel einer durch Ribociclib hervorgerufenen Toxizität ist. Als Zielorgane der pharmakologischen Wirkung von Ribociclib haben sich in Studien zur wiederholten Gabe des Arzneimittels u. a. Knochenmark (Hypozellularität), Lymphsystem (lymphoide Depletion), Darmschleimhaut (Atrophie), Haut (Atrophie), Knochen (verringerte Knochenbildung), Niere (gleichzeitige Degeneration und Regeneration tubulärer Epithelzellen) und Hoden (Atrophie) herausgestellt. Abgesehen von den atrophischen Veränderungen der Hoden, die eine Tendenz zur Rückbildung zeigten, bildeten sich alle anderen Veränderungen nach einem 4-wöchigen behandlungsfreien Intervall vollständig zurück. Die Exposition gegenüber Ribociclib in Toxizitätsstudien bei Tieren lag im Allgemeinen unter oder entsprach der bei Patientinnen beobachteten Exposition nach wiederholter Gabe von 600 mg/Tag (basierend auf AUC).

Reproduktionstoxizität/Fertilität

Ribociclib zeigte fetotoxische sowie teratogene Wirkungen bei Dosen, die weder bei Ratten noch Kaninchen zu Toxizitätserscheinungen beim Muttertier führten. Nach pränataler Exposition wurde eine erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten und reduziertes Fetalgewicht bei Ratten beobachtet. Ribociclib war bei Kaninchen nach einer Exposition, die in der höchsten empfohlenen Dosis von 600 mg/Tag unter der Exposition bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom lag bzw. das 1,5-Fache der Exposition bei Menschen betrug (basierend auf der AUC) teratogen.

Bei Ratten kam es neben einer Verringerung des fetalen Gewichts zu Skelettveränderungen, von denen angenommen wird, dass diese vorübergehender Natur und/oder auf das geringere Gewicht der Feten zurückzuführen sind. Bei Kaninchen kam es zu unerwünschten Effekten auf die embryonale und fetale Entwicklung, was an der erhöhten Rate fetaler Anomalien (Fehlbildungen bzw. äußerliche, viszerale und skelettale Varianten) und der Auswirkung auf das Wachstum der Feten (geringeres Gewicht der Feten) erkennbar war. Zu diesen Befunden gehörten verkleinerte/kleine Lungenlappen und ein zusätzliches Gefäß am Aortenbogen sowie Zwerchfellhernie, fehlender akzessorischer Lungenlappen oder (teilweise) fusionierte Lungenlappen und ein verkleinerter/kleiner akzessorischer Lungenlappen (30 und 60 mg/kg), ein zusätzliches/rudimentäres dreizehntes Rippenpaar, ein deformiertes Zungenbein und eine verringerte Anzahl an Phalangen am Daumen. Es ergaben sich keine Hinweise auf embryo-fetale Mortalität.

In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten beeinträchtigte Ribociclib in allen Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag weder die Reproduktionsfunktion noch die Fertilität oder die frühe Embryonalentwicklung (was bei einer Exposition unter oder gleich der klinischen Exposition von Patienten in der höchsten empfohlenen Dosis von 600 mg/Tag, basierend auf der AUC, wahrscheinlich ist).

Ribociclib wurde nicht auf Auswirkungen auf die männliche Fertilität untersucht. Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit Expositionen, die kleiner oder gleich der humanen Exposition bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 600 mg/Tag waren (basierend auf der AUC), zeigten jedoch atrophische Veränderungen der Hoden. Diese Auswirkungen können auf eine direkte antiproliferative Wirkung auf die Keimzellen in den Hoden zurückgeführt werden, was zur Atrophie der Samenkanälchen führt.

Ribociclib und seine Metaboliten gelangen schnell in die Milch von Ratten. Die Exposition gegenüber Ribociclib war in der Milch höher als im Plasma.

Genotoxizität

In Studien zur Genotoxizität mit *In-vitro*-Bakteriensystemen sowie mit *In-vitro*- und *In-vivo*-Säugersystemen mit und ohne metabolische Aktivierung wurden keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Ribociclib gefunden.

Kanzerogenität

Ribociclib wurde in einer Zwei-Jahres-Studie an Ratten auf Karzinogenität untersucht.

Die orale Gabe von Ribociclib über 2 Jahre führte zu einer erhöhten Inzidenz von endometrialen Epitheltumoren und glandulären und squamösen Hyperplasien im Uterus/Zervix von weiblichen Ratten bei Dosen ≥ 300 mg/kg/Tag sowie zu einer erhöhten Inzidenz von follikulären Tumoren in den Schilddrüsen von männlichen Ratten bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag. Die mittlere Exposition im Steady State (AUC_{0-24h}) bei weiblichen und männlichen Ratten, bei denen neoplastische Veränderungen festgestellt wurden, war 1,2- bzw. 1,4-mal so hoch wie bei Patienten in der empfohlenen Dosis von 600 mg/Tag. Die mittlere Exposition im Steady State (AUC_{0-24h}) bei weiblichen und männlichen Ratten, bei denen neoplastische Veränderungen festgestellt wurden, war 2,2- bzw. 2,5-mal so hoch wie bei Patienten, die eine Dosis von 400 mg/Tag erhielten.

Weitere nicht-neoplastische proliferative Veränderungen bestanden aus vermehrten Leberveränderungen (basophil und klarzellig) und testikulärer interstitieller (Leydig-)Zellhyperplasie bei männlichen Ratten bei Dosen von ≥ 5 mg/kg/Tag bzw. 50 mg/kg/Tag.

Der Mechanismus für die Schilddrüsenbefunde bei männlichen Ratten ist wahrscheinlich auf eine nagetierspezifische mikrosomale Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen, die für den Menschen als nicht relevant angesehen wird. Die Auswirkungen auf Uterus/Zervix und die interstitiellen Zellen des Hodens (Leydig-Zellen) stehen im Zusammenhang mit einer verlängerten Hypoprolaktinämie als Folge der CDK4-Hemmung der laktotrophen Zellfunktion in der Hypophyse, wodurch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse verändert wird.

Jeder mögliche Anstieg des Östrogen/Progesteron-Verhältnisses beim Menschen durch diesen Mechanismus würde durch eine hemmende Wirkung einer begleitenden Antiöstrogen-Therapie auf die Östrogensynthese kompensiert, da Kisqali beim Menschen in Kombination mit östrogensenkenden Arzneimitteln indiziert ist.

In Anbetracht wichtiger Unterschiede zwischen Nagetieren und Menschen in Bezug auf die Synthese und Rolle von Prolaktin ist nicht zu erwarten, dass dieser Wirkmechanismus beim Menschen relevant ist.

Juvenile Tierstudien

Bei juvenilen Ratten, die ab Tag 14 nach der Geburt (entspricht beim Menschen einem Alter von 1 Jahr) bis zum Tag 63 nach der Geburt eine orale Dosis erhielten, wurden ausschließlich bei weiblichen Tieren geringfügige, reversible Verringerungen der Femurlänge (-3 % bis -4 %) gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet. Der NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*) betrug 150 mg/kg/Tag bei männlichen und 150/300 mg/kg/Tag (Dosissteigerung an Tag 32 nach der Geburt) bei weiblichen Tieren. Die Exposition auf Ebene des NOAEL entsprach bei männlichen Tieren einem Expositionsverhältnis vom 5- bis 22-Fachen bzw. bei weiblichen Tieren vom 4- bis 6-Fachen der pädiatrischen AUC_{0-24h} bei einer Dosierung von 100 mg/m²/Tag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Hyprolose (5,0-16,0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)
Eisen(III)-oxid (E172, rot)
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
Poly(vinylalkohol)
Talkum

Titandioxid (E171)
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE (Polyvinylchlorid/Polychlortrifluorethylen) oder PA/Al/PVC (Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid) Blisterpackungen mit 14 oder 21 Filmtabletten.

Einzelpackungen mit 21, 42, 63, 126 oder 189 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 63 (3 Packungen mit jeweils 21), 126 (3 Packungen mit jeweils 42) oder 189 (3 Packungen mit jeweils 63) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1221/001-014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

V025