

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kryxana 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains ribociclib succinate, equivalent to 200 mg ribociclib.

Excipients with known effect

Each film-coated tablet contains 0.344 mg soya lecithin.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Light greyish violet, unscored, round, curved with bevelled edges (approximate diameter: 11.1 mm), debossed with “RIC” on one side and “NVR” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kryxana is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy.

In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Kryxana should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies.

Posology

The recommended dose is 600 mg (three 200 mg film-coated tablets) of ribociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment, resulting in a complete cycle of 28 days. The treatment should be continued as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs.

Kryxana should be used together with 2.5 mg letrozole or another aromatase inhibitor or with 500 mg fulvestrant.

When Kryxana is used in combination with an aromatase inhibitor, the aromatase inhibitor should be taken orally once daily continuously throughout the 28-day cycle. Please refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) of the aromatase inhibitor for additional details.

When Kryxana is used in combination with fulvestrant, fulvestrant is administered intramuscularly on days 1, 15 and 29, and once monthly thereafter. Please refer to the SmPC of fulvestrant for additional

details.

Treatment of pre- and perimenopausal women with the approved Kryxana combinations should also include an LHRH agonist in accordance with local clinical practice.

Kryxana can be taken with or without food (see section 4.5). Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day, preferably in the morning. If the patient vomits after taking the dose or misses a dose, an additional dose should not be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time.

Dose modifications

Management of severe or intolerable adverse reactions (ARs) may require temporary dose interruption, reduction or discontinuation of Kryxana. If dose reduction is required, the recommended dose reduction guidelines are listed in Table 1.

Table 1 Recommended dose modification guidelines

	Kryxana	
	Dose	Number of 200 mg tablets
Starting dose	600 mg/day	3
First dose reduction	400 mg/day	2
Second dose reduction	200 mg*/day	1
* If further dose reduction below 200 mg/day is required, the treatment should be permanently discontinued.		

Tables 2, 3, 4, 5 and 6 summarise recommendations for dose interruption, reduction or discontinuation of Kryxana in the management of specific ARs. The clinical judgement of the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment (see section 4.4).

Complete blood counts (CBC) should be performed before initiating treatment with Kryxana. After initiating treatment CBC should be monitored every 2 weeks for the first 2 cycles, at the beginning of each of the subsequent 4 cycles, then as clinically indicated.

Table 2 Dose modification and management – Neutropenia

	Grade 1 or 2* (ANC 1000/mm ³ - ≤LLN)	Grade 3* (ANC 500 - <1000/mm ³)	Grade 3* febrile neutropenia**	Grade 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropenia	No dose adjustment is required	Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kryxana at the same dose level. If toxicity recurs at grade 3: dose interruption until recovery to grade ≤2, then resume Kryxana and reduce by 1 dose level.	Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kryxana and reduce by 1 dose level	Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kryxana and reduce by 1 dose level.
* Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** Grade 3 neutropenia with a single fever >38.3°C (or above 38°C for more than one hour and/or concurrent infection) ANC = absolute neutrophil count; LLN = lower limit of normal				

Liver function tests (LFTs) should be performed before initiating treatment with Kryxana. After initiating treatment LFTs should be performed every 2 weeks for the first 2 cycles, at the beginning of each of the subsequent 4 cycles, then as clinically indicated. If grade ≥2 abnormalities are noted, more frequent monitoring is recommended.

Table 3 Dose modification and management – Hepatobiliary toxicity

	Grade 1* (> ULN – 3 x ULN)	Grade 2* (>3 to 5 x ULN)	Grade 3* (>5 to 20 x ULN)	Grade 4* (>20 x ULN)
AST and/or ALT elevations from baseline**, without increase in total bilirubin above 2 x ULN	No dose adjustment is required.	Baseline grade <2: Dose interruption until recovery to ≤ baseline grade, then resume Kryxana at same dose level. If grade 2 recurs, resume Kryxana at next lower dose level. Baseline grade = 2: No dose interruption.	Dose interruption of Kryxana until recovery to ≤ baseline grade, then resume at next lower dose level. If grade 3 recurs, discontinue Kryxana.	Discontinue Kryxana.
Combined elevations in AST and/or ALT together with total bilirubin increase, in the absence of cholestasis	If patients develop ALT and/or AST >3 x ULN along with total bilirubin >2 x ULN irrespective of baseline grade, discontinue Kryxana.			

* Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)
** Baseline = prior to treatment initiation
ULN = upper limit of normal

ECG should be assessed before initiating treatment with Kryxana. After initiating treatment, ECG should be repeated at approximately day 14 of the first cycle and at the beginning of the second cycle, then as clinically indicated. In case of QTcF prolongation during treatment, more frequent ECG monitoring is recommended.

Table 4 Dose modification and management – QT prolongation

ECGs with QTcF >480 msec	1. The dose should be interrupted. 2. If QTcF prolongation resolves to <481 msec, resume treatment at the next lower dose level. 3. If QTcF ≥481 msec recurs, interrupt dose until QTcF resolves to <481 msec and then resume Kryxana at the next lower dose level.
ECGs with QTcF >500 msec	If QTcF is greater than 500 msec, interrupt Kryxana until QTcF is <481 msec then resume Kryxana at next lower dose level. If QTcF interval prolongation to greater than 500 msec or greater than 60 msec change from baseline occurs in combination with torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia, permanently discontinue Kryxana.

Table 5 Dose modification and management – ILD/pneumonitis

	Grade 1* (asymptomatic)	Grade 2* (symptomatic)	Grade 3 or 4* (severe)
ILD/pneumonitis	No dose adjustment is required. Initiate appropriate medical therapy and monitor as clinically indicated.	Dose interruption until recovery to grade ≤ 1 , then resume Kryxana at the next lower dose level**.	Discontinue Kryxana
*Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **An individualised benefit-risk assessment should be performed when considering resuming Kryxana ILD = interstitial lung disease			

Table 6 Dose modification and management – Other toxicities*

Other toxicities	Grade 1 or 2**	Grade 3**	Grade 4**
	No dose adjustment is required. Initiate appropriate medical therapy and monitor as clinically indicated.	Dose interruption until recovery to grade ≤ 1 , then resume Kryxana at the same dose level. If grade 3 recurs, resume Kryxana at the next lower dose level.	Discontinue Kryxana.
* Excluding neutropenia, hepatotoxicity, QT interval prolongation and ILD/pneumonitis. ** Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)			

Refer to the SmPC for the co-administered aromatase inhibitor, fulvestrant or LHRH agonist for dose modification guidelines and other relevant safety information in the event of toxicity.

Dose modification for use of Kryxana with strong CYP3A4 inhibitors

Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors should be avoided and an alternative concomitant medicinal product with less potential to inhibit CYP3A4 inhibition should be considered. If patients must be given a strong CYP3A4 inhibitor concomitantly with ribociclib, the Kryxana dose should be reduced to 400 mg once daily (see section 4.5).

In patients who have had their dose reduced to 400 mg ribociclib daily and in whom initiation of co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the dose should be further reduced to 200 mg.

In patients who have had their dose reduced to 200 mg ribociclib daily and in whom initiation of co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, Kryxana treatment should be interrupted.

Due to inter-patient variability, the recommended dose adjustments may not be optimal in all patients, therefore close monitoring of signs of toxicity is recommended. If the strong inhibitor is discontinued, the Kryxana dose should be changed to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A4 inhibitor after at least 5 half-lives of the strong CYP3A4 inhibitor (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment. A starting dose of 200 mg is recommended in patients with severe renal impairment. Kryxana has not been studied in breast cancer patients with severe renal impairment (see sections 4.4, 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). Patients with moderate (Child-Pugh class B) and severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) can have increased (less than 2-fold) exposure to ribociclib and the starting dose of 400 mg Kryxana once daily is recommended (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Kryxana in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available.

Elderly

No dose adjustment is required in patients over 65 years of age (see section 5.2).

Method of administration

Kryxana should be taken orally once daily with or without food. The tablets should be swallowed whole and should not be chewed, crushed or split prior to swallowing. No tablet should be ingested if it is broken, cracked or otherwise not intact.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to peanut, soya or any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Critical visceral disease

The efficacy and safety of ribociclib have not been studied in patients with critical visceral disease.

Neutropenia

Based on the severity of the neutropenia, treatment with Kryxana may have to be interrupted, reduced or discontinued as described in Table 2 (see sections 4.2 and 4.8).

Hepatobiliary toxicity

Liver function tests should be performed before initiating treatment with Kryxana. After initiating treatment, liver function should be monitored (see sections 4.2 and 4.8).

Based on the severity of the transaminase elevations, treatment with Kryxana may have to be interrupted, reduced or discontinued as described in Table 3 (see sections 4.2 and 4.8). Recommendations for patients who have elevated AST/ALT grade ≥ 3 at baseline have not been established.

QT interval prolongation

In study E2301 (MONALEESA-7), a QTcF interval increase >60 msec from baseline was observed in 14/87 (16.1%) patients receiving Kryxana plus tamoxifen and in 18/245 (7.3%) patients receiving Kryxana plus a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI). Kryxana is not recommended to be used in combination with tamoxifen (see sections 4.8 and 5.1).

ECG should be assessed before initiating treatment. Treatment with Kryxana should be initiated only in patients with QTcF values less than 450 msec. ECG should be repeated at approximately day 14 of the first cycle and at the beginning of the second cycle, then as clinically indicated (see sections 4.2 and 4.8).

Appropriate monitoring of serum electrolytes (including potassium, calcium, phosphorus and

magnesium) should be performed before initiating treatment, at the beginning of the first 6 cycles and then as clinically indicated. Any abnormality should be corrected before initiating treatment with Kryxana and during treatment with Kryxana.

The use of Kryxana should be avoided in patients who already have or who are at significant risk of developing QTc prolongation. This includes patients:

- with long QT syndrome;
- with uncontrolled or significant cardiac disease, including recent myocardial infarction, congestive heart failure, unstable angina and bradyarrhythmias;
- with electrolyte abnormalities.

The use of Kryxana with medicinal products known to prolong QTc interval and/or strong CYP3A4 inhibitors should be avoided as this may lead to clinically meaningful prolongation of the QTcF interval (see sections 4.2, 4.5 and 5.1). If treatment with a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the dose should be reduced to 400 mg once daily (see sections 4.2 and 4.5).

Based on the observed QT prolongation during treatment, treatment with Kryxana may have to be interrupted, reduced or discontinued as described in Table 4 (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

Severe cutaneous reactions

Toxic epidermal necrolysis (TEN) has been reported with Kryxana treatment. If signs and symptoms suggestive of severe cutaneous reactions (e.g. progressive widespread skin rash often with blisters or mucosal lesions) appear, Kryxana should be discontinued immediately.

Interstitial lung disease/pneumonitis

ILD/pneumonitis has been reported with CDK4/6 inhibitors including Kryxana. In the 3 phase III clinical studies (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] and MONALEESA-3 [F2301]), ILD (any grade 0.3%, including 0.1% grade 3) was reported in the Kryxana-treated group, with no cases in the placebo-treated group. Pneumonitis was reported in both the Kryxana- and the placebo-treated groups (any grade 0.4%, with no grade 3 or 4 in either treatment group).

Based on the severity of the ILD/pneumonitis, which may be fatal, Kryxana may require dose interruption, reduction or discontinuation as described in Table 5 (see section 4.2).

Patients should be monitored for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis which may include hypoxia, cough and dyspnoea and dose modifications should be managed in accordance with Table 5 (see section 4.2).

Blood creatinine increase

Ribociclib may cause blood creatinine increase as an inhibitor of the renal transporters organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1), which are involved in the active secretion of creatinine from the proximal tubules (see section 4.5). In case of blood creatinine increase while on treatment, it is recommended that further assessment of the renal function be performed to exclude renal impairment.

CYP3A4 substrates

Ribociclib is a strong CYP3A4 inhibitor at the 600 mg dose and a moderate CYP3A4 inhibitor at the 400 mg dose. Thus, ribociclib may interact with medicinal products which are metabolised via CYP3A4, which may lead to increased serum concentrations of CYP3A4 substrates (see section 4.5). Caution is recommended in case of concomitant use with sensitive CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index and the SmPC of the other product should be consulted for the recommendations regarding co-administration with CYP3A4 inhibitors.

Renal impairment

The recommended starting dose of 200 mg for patients with severe renal impairment is estimated to result in approximately 45% lower exposure compared with the standard starting dose in patients with normal renal function. The efficacy at this starting dose has not been studied. Caution should be used in patients with severe renal impairment with close monitoring for signs of toxicity (see sections 4.2 and 5.2).

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use an effective method of contraception while taking Kryxana and for at least 21 days after the last dose (see section 4.6).

Soya lecithin

Kryxana contains soya lecithin. Patients who are hypersensitive to peanut or soya should not take Kryxana (see section 4.3).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Substances that may increase ribociclib plasma concentrations

Ribociclib is primarily metabolised by CYP3A4. Therefore, medicinal products that can influence CYP3A4 enzyme activity may alter the pharmacokinetics of ribociclib. Co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor ritonavir (100 mg twice daily for 14 days) with a single 400 mg dose of ribociclib increased ribociclib exposure (AUC_{inf}) and the peak concentration (C_{max}) in healthy subjects 3.2 and 1.7-fold, respectively, relative to a single 400 mg ribociclib dose given alone. C_{max} and AUC_{last} for LEQ803 (a prominent metabolite of ribociclib accounting for less than 10% of parent exposure) decreased by 96% and 98%, respectively.

The concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors including, but not limited to, the following must be avoided: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, verapamil and voriconazole (see section 4.4). Alternative concomitant medicinal products with less potential to inhibit CYP3A4 should be considered and patients should be monitored for ribociclib-related ARs (see sections 4.2, 4.4 and 5.2).

If co-administration of Kryxana with a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the dose of Kryxana should be reduced as described in section 4.2. However, there are no clinical data with these dose adjustments. Due to inter-patient variability, the recommended dose adjustments may not be optimal in all patients, therefore close monitoring for ribociclib-related ARs is recommended. In the event of ribociclib-related toxicity, the dose should be modified or treatment should be interrupted until toxicity is resolved (see sections 4.2 and 5.2). If the strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, and after at least 5 half-lives of the CYP3A4 inhibitor (refer to the SmPC of the CYP3A4 inhibitor in question), Kryxana should be resumed at the same dose used prior to the initiation of the strong CYP3A4 inhibitor.

Physiologically-based pharmacokinetic simulations suggested that at a 600 mg dose of ribociclib, a moderate CYP3A4 inhibitor (erythromycin) may increase ribociclib steady-state C_{max} and AUC 1.2-fold and 1.3-fold, respectively. For patients who had their ribociclib dose reduced to 400 mg once daily, the increase of the steady-state C_{max} and AUC was estimated to be 1.4- and 2.1-fold, respectively. The effect at the 200 mg once-daily dose was predicted to be a 1.7- and 2.8-fold increase, respectively. No dose adjustments of ribociclib are required at initiation of treatment with mild or moderate CYP3A4 inhibitors. However, monitoring of ribociclib-related ARs is recommended.

Patients should be instructed to avoid grapefruit or grapefruit juice. These are known to inhibit cytochrome CYP3A4 enzymes and may increase the exposure to ribociclib.

Substances that may decrease ribociclib plasma concentrations

Co-administration of the strong CYP3A4 inducer rifampicin (600 mg daily for 14 days) with a single 600 mg dose of ribociclib decreased the ribociclib AUC_{inf} and C_{max} by 89% and 81%, respectively, relative to a single 600 mg ribociclib dose given alone in healthy subjects. LEQ803 C_{max} increased 1.7-fold and AUC_{inf} decreased by 27%, respectively. The concomitant use of strong CYP3A4 inducers may therefore lead to decreased exposure and consequently a risk for lack of efficacy. The concomitant use of strong CYP3A4 inducers should be avoided, including, but not limited to, phenytoin, rifampicin, carbamazepine and St John's Wort (*Hypericum perforatum*). An alternative concomitant medicinal product with no or minimal potential to induce CYP3A4 should be considered.

The effect of a moderate CYP3A4 inducer on ribociclib exposure has not been studied. Physiologically-based pharmacokinetic simulations suggested that a moderate CYP3A4 inducer (efavirenz) may decrease steady-state ribociclib C_{max} and AUC by 51% and 70%, respectively. The concomitant use of moderate CYP3A4 inducers may therefore lead to decreased exposure and consequently a risk for impaired efficacy, in particular in patients treated with ribociclib at 400 mg or 200 mg once daily.

Substances that may have plasma concentrations altered by Kryxana

Ribociclib is a moderate to strong CYP3A4 inhibitor and may interact with medicinal substrates that are metabolised via CYP3A4, which can lead to increased serum concentrations of the concomitantly used medicinal product.

Co-administration of midazolam (CYP3A4 substrate) with multiple doses of Kryxana (400 mg) increased the midazolam exposure by 280% (3.80-fold) in healthy subjects, compared with administration of midazolam alone. Simulations using physiologically-based pharmacokinetic models suggested that Kryxana given at the clinically relevant dose of 600 mg is expected to increase the midazolam AUC by 5.2-fold. Therefore, in general, when ribociclib is co-administered with other medicinal products, the SmPC of the other medicinal product must be consulted for the recommendations regarding co-administration with CYP3A4 inhibitors. Caution is recommended in case of concomitant use with sensitive CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (see section 4.4). The dose of a sensitive CYP3A4 substrate with a narrow therapeutic index, including but not limited to alfentanil, ciclosporin, everolimus, fentanyl, sirolimus and tacrolimus, may need to be reduced as ribociclib can increase their exposure.

Concomitant administration of ribociclib at the 600 mg dose with the following CYP3A4 substrates should be avoided: alfuzosin, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quetiapine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam.

Co-administration of caffeine (CYP1A2 substrate) with multiple doses of Kryxana (400 mg) increased the caffeine exposure by 20% (1.20-fold) in healthy subjects, compared with administration of caffeine alone. At the clinically relevant dose of 600 mg, simulations using PBPK models predicted only weak inhibitory effects of ribociclib on CYP1A2 substrates (<2-fold increase in AUC).

Substances that are substrates of transporters

In vitro evaluations indicated that ribociclib has a potential to inhibit the activities of drug transporters P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 and BSEP. Caution and monitoring for toxicity are advised during concomitant treatment with sensitive substrates of these transporters which exhibit a narrow therapeutic index, including but not limited to digoxin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin and metformin.

Drug-food interactions

Kryxana can be administered with or without food (see sections 4.2 and 5.2).

Medicinal products that elevate gastric pH

Ribociclib exhibits high solubility at or below pH 4.5 and in bio-relevant media (at pH 5.0 and 6.5). Co-administration of ribociclib with medicinal products that elevate the gastric pH was not evaluated in a clinical study; however, altered ribociclib absorption was not observed in population pharmacokinetic and non-compartmental pharmacokinetic analyses.

Drug-drug interaction between ribociclib and letrozole

Data from a clinical study in patients with breast cancer and population pharmacokinetic analysis indicated no drug interaction between ribociclib and letrozole following co-administration of these medicinal products.

Drug-drug interaction between ribociclib and anastrozole

Data from a clinical study in patients with breast cancer indicated no clinically relevant drug interaction between ribociclib and anastrozole following co-administration of these medicinal products.

Drug-drug interaction between ribociclib and fulvestrant

Data from a clinical study in patients with breast cancer indicated no clinically relevant effects of fulvestrant on ribociclib exposure following co-administration of these medicinal products.

Drug-drug interaction between ribociclib and tamoxifen

Data from a clinical study in patients with breast cancer indicated that tamoxifen exposure was increased approximately 2-fold following co-administration of ribociclib and tamoxifen.

Drug-drug interactions between ribociclib and oral contraceptives

Drug-drug interaction studies between ribociclib and oral contraceptives have not been conducted (see section 4.6).

Anticipated interactions

Anti-arrhythmic medicinal products and other medicinal products that may prolong the QT interval

Co-administration of Kryxana with medicinal products with a known potential to prolong the QT interval such as anti-arrhythmic medicinal products (including, but not limited to, amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine and sotalol), and other medicinal products that are known to prolong the QT interval (including, but not limited to, chloroquine, halofantrine, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, bepridil, pimozide and intravenous ondansetron) should be avoided (see section 4.4). Kryxana is also not recommended to be used in combination with tamoxifen (see sections 4.1, 4.4 and 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Pregnancy status should be verified prior to starting treatment with Kryxana.

Women of childbearing potential who are receiving Kryxana should use effective contraception (e.g. double-barrier contraception) during therapy and for at least 21 days after stopping treatment with Kryxana.

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Based on findings in animals, ribociclib can cause foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3). Kryxana is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is not known if ribociclib is present in human milk. There are no data on the effects of ribociclib on the breast-fed infant or the effects of ribociclib on milk production. Ribociclib and its metabolites readily passed into the milk of lactating rats. Patients receiving Kryxana should not breast-feed for at least 21 days after the last dose.

Fertility

There are no clinical data available regarding effects of ribociclib on fertility. Based on animal studies, ribociclib may impair fertility in males of reproductive potential (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Kryxana may have minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to be cautious when driving or using machines in case they experience fatigue, dizziness or vertigo during treatment with Kryxana (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common ADRs and the most common grade 3/4 ADRs (reported at a frequency $\geq 20\%$ and $\geq 2\%$, respectively) in the pooled dataset for which the frequency for Kryxana plus any combination exceeds the frequency for placebo plus any combination were infections, neutropenia, leukopenia, headache, cough, nausea, fatigue, diarrhoea, vomiting, constipation, alopecia and rash, and infections, neutropenia, leukopenia, anaemia, abnormal liver function tests, lymphopenia, hypophosphataemia and vomiting respectively.

Dose reduction due to adverse events, regardless of causality, occurred in 37.3% of patients receiving Kryxana in the phase III clinical studies regardless of the combination and permanent discontinuation was reported in 7.0% of patients receiving Kryxana and any combination in the phase III clinical studies.

Tabulated list of adverse reactions

The overall safety evaluation of Kryxana is based on the pooled dataset from 1,065 patients who received Kryxana in combination with endocrine therapy (N=582 in combination with an aromatase inhibitor and N=483 in combination with fulvestrant) and who were included in the randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical studies (MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI subgroup and MONALEESA-3) in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Additional ADRs were identified post-marketing.

The median duration of exposure to Kryxana treatment across the pooled phase III studies dataset was 21.7 months, with 61.7% patients exposed ≥ 12 months.

Adverse reactions from the phase III clinical studies (Table 7) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse reaction is based on the following convention (CIOMS III): very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$);

uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 7 Adverse reactions observed in the three phase III clinical studies and during post-marketing experience

Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	
Infections ¹	Very common
Blood and lymphatic system disorders	
Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia	Very common
Thrombocytopenia, febrile neutropenia	Common
Metabolism and nutrition disorders	
Decreased appetite	Very common
Hypocalcaemia, hypokalaemia, hypophosphataemia	Common
Nervous system disorders	
Headache, dizziness	Very common
Vertigo	Common
Eye disorders	
Lacrimation increased, dry eye	Common
Cardiac disorders	
Syncope	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Dyspnoea, cough	Very common
Gastrointestinal disorders	
Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, stomatitis, abdominal pain ² , dyspepsia	Very common
Dysgeusia	Common
Hepatobiliary disorders	
Hepatotoxicity ³	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Alopecia, rash ⁴ , pruritus	Very common
Erythema, dry skin, vitiligo	Common
Toxic epidermal necrolysis (TEN)*	Not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Back pain	Very common
General disorders and administration site conditions	
Fatigue, peripheral oedema, asthenia, pyrexia	Very common
Dry mouth, oropharyngeal pain	Common
Investigations	
Abnormal liver function tests ⁵	Very common
Blood creatinine increased, electrocardiogram QT prolonged	Common
¹ Infections: urinary tract infections, respiratory tract infections, gastroenteritis, sepsis ($< 1\%$). ² Abdominal pain: abdominal pain, abdominal pain upper. ³ Hepatotoxicity: hepatocellular injury, drug-induced liver injury ($< 1\%$), hepatotoxicity, hepatic failure, autoimmune hepatitis (single case). ⁴ Rash: rash, rash maculopapular, rash pruritic. ⁵ Abnormal liver function tests: ALT increased, AST increased, blood bilirubin increased. * Adverse reactions reported during post-marketing experience. These are derived from spontaneous reports for which it is not always possible to reliably establish frequency or a causal relationship to exposure to the medicinal product.	

Description of selected adverse reactions

Neutropenia

Neutropenia was the most frequently reported adverse reaction (73.7%) and a grade 3 or 4 decrease in neutrophil counts (based on laboratory findings) was reported in 58.6% of patients receiving Kryxana plus any combination in the phase III studies.

Among the patients who had grade 2, 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 16 days, for those patients who had an event. The median time to resolution of grade ≥ 3 (to normalisation or grade <3) was 12 days in the Kryxana plus any combination arms following treatment interruption and/or reduction and/or discontinuation. Febrile neutropenia was reported in about 1.4% of patients exposed to Kryxana in the phase III studies. Patients should be instructed to report any fever promptly.

Based on its severity, neutropenia was managed by laboratory monitoring, dose interruption and/or dose modification. Treatment discontinuation due to neutropenia was low (0.8%) (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatobiliary toxicity

In the phase III clinical studies, hepatobiliary toxicity events occurred in a higher proportion of patients in the Kryxana plus any combination arms compared with the placebo plus any combination arms (23.2% versus 16.5%, respectively), with more grade 3/4 adverse events reported in the patients treated with Kryxana plus any combination (11.4% versus 5.4%, respectively). Increases in transaminases were observed. Grade 3 or 4 increases in ALT (9.7% versus 1.5%) and AST (6.7% versus 2.1%) were reported in the Kryxana and placebo arms, respectively. Concurrent elevations in ALT or AST greater than three times the upper limit of normal and total bilirubin greater than two times the upper limit of normal, with normal alkaline phosphatase, in the absence of cholestasis occurred in 6 patients (4 patients in Study A2301 [MONALEESA-2], whose levels recovered to normal within 154 days and 2 patients in Study F2301 [MONALEESA-3], whose levels recovered to normal in 121 and 532 days, respectively, after discontinuation of Kryxana). There were no such cases reported in Study E2301 (MONALEESA-7).

Dose interruptions and/or adjustments due to hepatobiliary toxicity events were reported in 10.4% of Kryxana plus any combination treated patients, primarily due to ALT increased (6.9%) and/or AST increased (6.1%). Discontinuation of treatment with Kryxana plus any combination due to abnormal liver function tests or hepatotoxicity occurred in 2.3% and 0.4% of patients respectively (see sections 4.2 and 4.4).

In the phase III clinical studies, 83.2% (89/107) of grade 3 or 4 ALT or AST elevation events occurred within the first 6 months of treatment. Among the patients who had grade 3 or 4 ALT/AST elevation, the median time to onset was 85 days for the Kryxana plus any combination arms. The median time to resolution (to normalisation or grade ≤ 2) was 22 days in the Kryxana plus any combination arms.

QT prolongation

In study E2301 (MONALEESA-7), the observed mean QTcF increase from baseline was approximately 10 msec higher in the tamoxifen plus placebo subgroup compared with the NSAI plus placebo subgroup, suggesting that tamoxifen alone had a QTcF prolongation effect which can contribute to the QTcF values observed in the Kryxana plus tamoxifen group. In the placebo arm, a QTcF interval increase of >60 msec from baseline occurred in 6/90 (6.7%) patients receiving tamoxifen and in no patients receiving a NSAI (see section 5.2). A QTcF interval increase of >60 msec from baseline was observed in 14/87 (16.1%) patients receiving Kryxana plus tamoxifen and in 18/245 (7.3%) patients receiving Kryxana plus a NSAI. Kryxana is not recommended to be used in combination with tamoxifen (see section 5.1).

In the phase III clinical studies 8.4% of patients in the Kryxana plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms and 3.2% in the placebo plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms had at least one event of QT interval prolongation (including ECG QT prolonged and syncope). Review of ECG data showed 14 patients (1.3%) had >500 msec post-baseline QTcF value, and 59 patients (5.6%) had a >60 msec

increase from baseline in QTcF intervals. There were no reported cases of torsade de pointes. Dose interruptions/adjustments were reported in 2.3% of Kryxana plus aromatase inhibitor or fulvestrant treated patients due to electrocardiogram QT prolonged and syncope.

The analysis of ECG data showed 52 patients (4.9%) and 11 patients (1.4%) with at least one >480 msec post-baseline QTcF for the Kryxana plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms and the placebo plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms, respectively. Amongst the patients who had QTcF prolongation >480 msec, the median time to onset was 15 days regardless of the combination and these changes were reversible with dose interruption and/or dose reduction (see sections 4.2, 4.4 and 5.2).

Patients with renal impairment

In the three pivotal studies, 341 patients with mild renal impairment and 97 patients with moderate renal impairment were treated with ribociclib. No patient with severe renal impairment was enrolled (see section 5.1). There was a correlation between the degree of renal impairment at baseline and blood creatinine values during the treatment. Slightly increased rates of QT prolongation and thrombocytopenia were observed in patients with mild or moderate renal impairment. For monitoring and dose adjustment recommendations for these toxicities see sections 4.2. and 4.4.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose

There is only limited experience with reported cases of overdose with Kryxana. In the event of an overdose, symptoms such as nausea and vomiting may occur. In addition, haematological (e.g. neutropenia, thrombocytopenia) toxicity and possible QTc prolongation may occur. General supportive care should be initiated in all cases of overdose as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EF02

Mechanism of action

Ribociclib is a selective inhibitor of cyclin-dependent kinase (CDK) 4 and 6, resulting in 50% inhibition (IC₅₀) values of 0.01 (4.3 ng/ml) and 0.039 µM (16.9 ng/ml) in biochemical assays, respectively. These kinases are activated upon binding to D-cyclins and play a crucial role in signalling pathways which lead to cell cycle progression and cellular proliferation. The cyclin D-CDK4/6 complex regulates cell cycle progression through phosphorylation of the retinoblastoma protein (pRb).

In vitro, ribociclib decreased pRb phosphorylation, leading to arrest in the G1 phase of the cell cycle, and reduced cell proliferation in breast cancer cell lines. *In vivo*, treatment with single-agent ribociclib led to tumour regressions which correlated with inhibition of pRb phosphorylation.

In vivo studies using patient-derived oestrogen receptor-positive breast cancer xenograft model combinations of ribociclib and antioestrogens (i.e. letrozole) resulted in superior tumour growth inhibition with sustained tumour regression and delayed tumour regrowth after stopping dosing compared to each substance alone. Additionally, *in vivo* antitumour activity of ribociclib in combination with fulvestrant was assessed in immune-deficient mice bearing the ZR751 ER+ human

breast cancer xenografts and the combination with fulvestrant resulted in complete tumour growth inhibition.

When tested in a panel of breast cancer cell lines with known ER status, ribociclib demonstrated to be more efficacious in ER+ breast cancer cell lines than in the ER- ones. In the preclinical models tested so far, intact pRb was required for ribociclib activity.

Cardiac electrophysiology

Serial, triplicate ECGs were collected following a single dose and at steady state to evaluate the effect of ribociclib on the QTc interval in patients with advanced cancer. A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis included a total of 997 patients treated with ribociclib at doses ranging from 50 to 1200 mg. The analysis suggested that ribociclib causes concentration-dependent increases in the QTc interval. The estimated QTcF mean change from baseline for 600 mg Kryxana in combination with NSAI or fulvestrant was 22.0 msec (90% CI: 20.56, 23.44) and 23.7 msec (90% CI: 22.31, 25.08), respectively at the geometric mean C_{max} at steady-state compared to 34.7 msec (90% CI: 31.64, 37.78) in combination with tamoxifen (see section 4.4).

Clinical efficacy and safety

Study CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kryxana was evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase III clinical study in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease in combination with letrozole versus letrozole alone.

A total of 668 patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either Kryxana 600 mg and letrozole (n=334) or placebo and letrozole (n=334), stratified according to the presence of liver and/or lung metastases (Yes [n=292 (44%)] versus No [n=376 (56%)]). Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between study arms. Kryxana was given orally at a dose of 600 mg daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment in combination with letrozole 2.5 mg once daily for 28 days. Patients were not allowed to cross over from placebo to Kryxana during the study or after progression of disease.

Patients enrolled in this study had a median age of 62 years (range 23 to 91). 44.2% patients were older than 65 years, including 69 patients older than 75 years. The patients included were Caucasian (82.2%), Asian (7.6%), and Black (2.5%). All patients had an ECOG performance status of 0 or 1. In the Kryxana arm 43.7% of patients had received chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant setting and 52.4% had received antihormonal therapy in the neoadjuvant or adjuvant setting prior to study entry. 34.1% of patients were *de novo*. 20.7% of patients had bone-only disease and 59.0% of patients had visceral disease. Patients with prior (neo)adjuvant therapy with anastrozole or letrozole must have completed this therapy at least 12 months before study randomisation.

The primary endpoint for the study was met at the planned interim analysis conducted after observing 80% of targeted progression-free survival (PFS) events using Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1), based on the investigator assessment in the full population (all randomised patients), and confirmed by a blinded independent central radiological assessment.

The efficacy results demonstrated a statistically significant improvement in PFS in patients receiving Kryxana plus letrozole compared to patients receiving placebo plus letrozole in the full analysis set (hazard ratio of 0.556, 95% CI: 0.429, 0.720, one sided stratified log-rank test p-value 0.00000329) with clinically meaningful treatment effect.

The global health status/QoL data showed no relevant difference between the Kryxana plus letrozole arm and the placebo plus letrozole arm.

A more mature update of efficacy data (02 January 2017 cut-off) is provided in Tables 8 and 9.

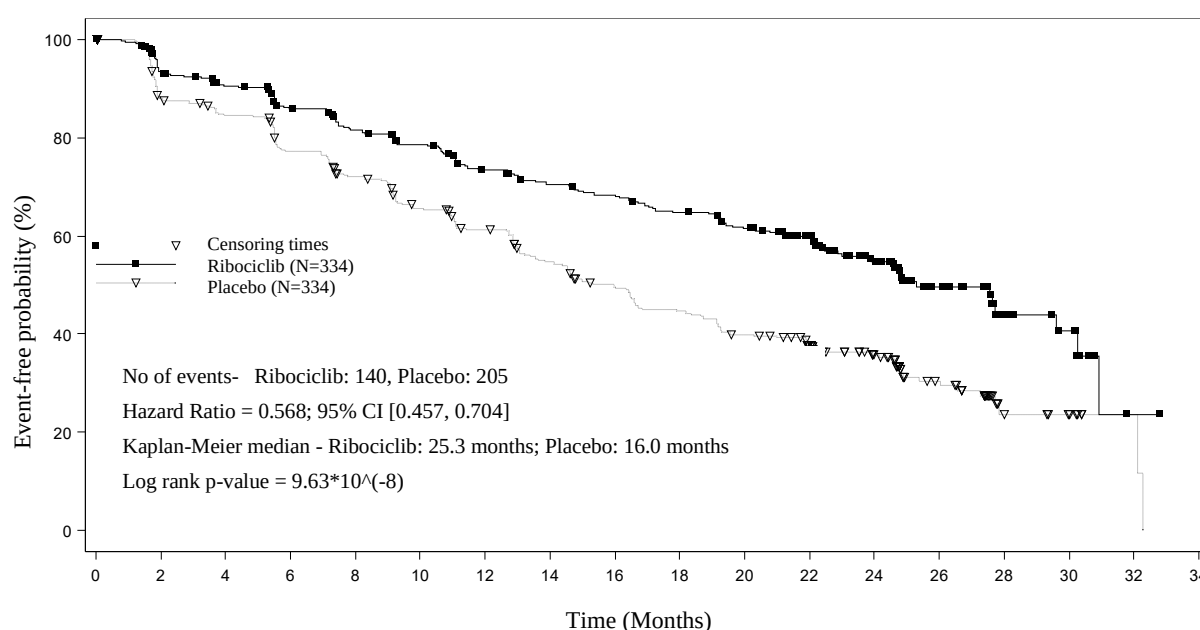
Median PFS was 25.3 months (95% CI: 23.0, 30.3) for ribociclib plus letrozole treated patients and 16.0 months (95% CI: 13.4, 18.2) for patients receiving placebo plus letrozole. 54.7% of patients receiving ribociclib plus letrozole were estimated to be progression-free at 24 months compared with 35.9% in the placebo plus letrozole arm.

There was no statistically significant difference in overall survival (OS) between the Kryxana plus letrozole arm and the placebo plus letrozole arm (HR 0.746 [95% CI: 0.517, 1.078]). OS data remain immature.

Table 8 MONALEESA-2 - Efficacy results (PFS) based on investigator radiological assessment (02 January 2017 cut-off)

	Updated analysis (02 January 2017 cut-off)	
	Kryxana plus letrozole N=334	Placebo plus letrozole N=334
Progression-free survival		
Median PFS [months] (95% CI)	25.3 (23.0-30.3)	16.0 (13.4-18.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.568 (0.457-0.704)	
p-value ^a	9.63×10 ⁻⁸	
CI=confidence interval; N=number of patients;		
^a p-value is obtained from the one-sided stratified log-rank test.		

Figure 1 MONALEESA-2 - Kaplan-Meier plot of PFS based on investigator assessment (02 January 2017 cut-off)



Number of patients still at risk																		
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociclib	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

A series of pre-specified subgroup PFS analyses was performed based on prognostic factors and baseline characteristics to investigate the internal consistency of treatment effect. A reduction in the risk of disease progression or death in favour of the Kryxana plus letrozole arm was observed in all individual patient subgroups of age, race, prior adjuvant or neoadjuvant chemotherapy or hormonal therapies, liver and/or lung involvement and bone-only metastatic disease. This was evident for patients with liver and/or lung metastases (HR of 0.561 [95% CI: 0.424, 0.743], median progression-free survival [mPFS] 24.8 months for Kryxana plus letrozole versus 13.4 months for letrozole alone), or without liver and/or lung metastases (HR of 0.597 [95% CI: 0.426, 0.837], mPFS

27.6 months versus 18.2 months).

Updated results for overall response and clinical benefit rates are displayed in Table 9.

Table 9 MONALEESA-2 - Efficacy results (ORR, CBR) based on investigator assessment (02 January 2017 cut-off)

Analysis	Kryxana + letrozole (%, 95% CI)	Placebo + letrozole (%, 95% CI)	p-value ^c
Full analysis set	N=334	N=334	
Overall response rate^a	42.5 (37.2, 47.8)	28.7 (23.9, 33.6)	9.18×10^{-5}
Clinical benefit rate^b	79.9 (75.6, 84.2)	73.1 (68.3, 77.8)	0.018
Patients with measurable disease	n=257	n=245	
Overall response rate^a	54.5 (48.4, 60.6)	38.8 (32.7, 44.9)	2.54×10^{-4}
Clinical benefit rate^b	80.2 (75.3, 85.0)	71.8 (66.2, 77.5)	0.018
^a ORR: Overall response rate = proportion of patients with complete response + partial response ^b CBR: Clinical benefit rate = proportion of patients with complete response + partial response (+ stable disease or non-complete response/Non-progressive disease ≥ 24 weeks) ^c p-values are obtained from one-sided Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test			

Study CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kryxana was evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase III clinical study in the treatment of pre- and perimenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer in combination with a NSAI or tamoxifen plus goserelin versus placebo in combination with a NSAI or tamoxifen plus goserelin. Patients in MONALEESA-7 had not received prior endocrine treatment in the advanced breast cancer setting.

A total of 672 patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either Kryxana 600 mg plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=335) or placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (n=337), stratified according to: the presence of liver and/or lung metastases (Yes [n=344 (51.2%)] versus No [n=328 (48.8%)]), prior chemotherapy for advanced disease (Yes [n=120 (17.9%)] versus No [n=552 (82.1%)]), and endocrine combination partner (NSAI and goserelin [n=493 (73.4%)] versus tamoxifen and goserelin [n=179 (26.6%)]). Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between study arms. Kryxana was given orally at a dose of 600 mg daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment in combination with NSAI (letrozole 2.5 mg or anastrozole 1 mg) or tamoxifen (20 mg) orally once daily for 28 days, and goserelin (3.6 mg) subcutaneously every 28 days, until disease progression or unacceptable toxicity. Patients were not allowed to cross over from placebo to Kryxana during the study or after disease progression. Switching the endocrine combination partners was also not permitted.

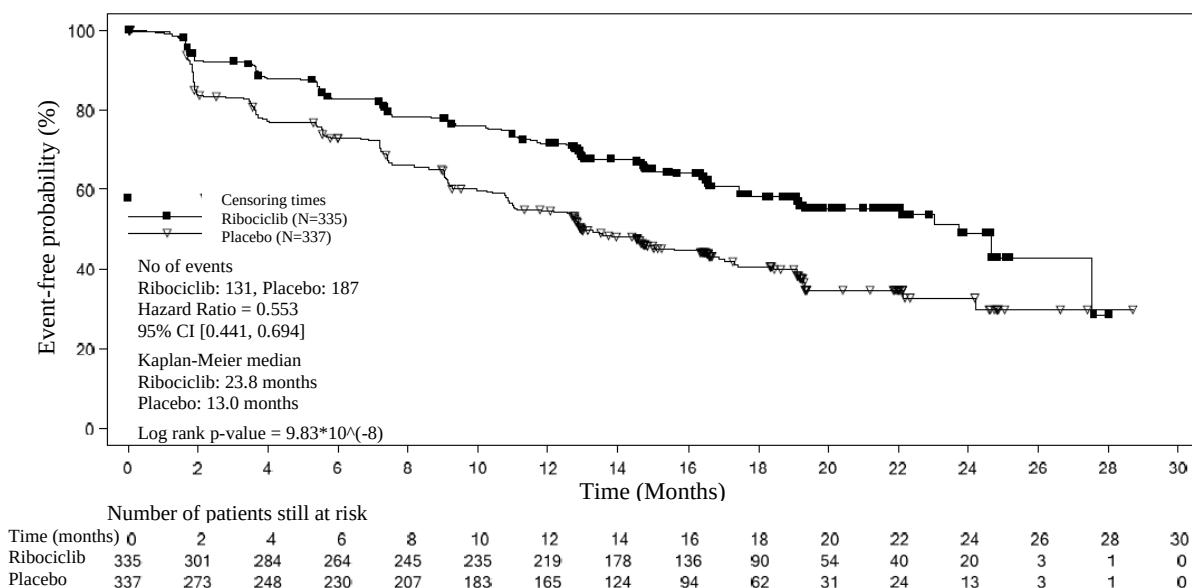
Patients enrolled in this study had a median age of 44 years (range 25 to 58) and 27.7% of patients were younger than 40 years old. The majority of patients included were Caucasian (57.7%), Asian (29.5%) or Black (2.8%) and nearly all patients (99.0%) had a baseline ECOG performance status of 0 or 1. Prior to study entry, of these 672 patients, 14% of patients had received prior chemotherapy for metastatic disease, 32.6% of patients had received chemotherapy in the adjuvant and 18.0% in the neoadjuvant setting; 39.6% had received endocrine therapy in the adjuvant setting and 0.7% in the neoadjuvant setting. In study E2301 40.2% of patients had *de novo* metastatic disease, 23.7% had bone-only disease, and 56.7% had visceral disease.

The study met the primary endpoint at the primary analysis conducted after 318 progression-free survival (PFS) events based on the investigator assessment using RECIST v1.1 criteria in the full analysis set (all randomised patients). The primary efficacy results were supported by PFS results based on blinded independent central radiological assessment. The median follow-up time at the time of primary PFS analysis was 19.2 months.

In the overall study population, the efficacy results demonstrated a statistically significant improvement in PFS in patients receiving Kryxana plus NSAI/tamoxifen plus goserelin compared to patients receiving placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin (hazard ratio of 0.553, 95% CI: 0.441, 0.694, one-sided stratified log-rank test p-value 9.83×10^{-8}) with clinically meaningful treatment effect. Median PFS was 23.8 months (95% CI: 19.2, NE) for Kryxana plus NSAI/tamoxifen plus goserelin treated patients and 13.0 months (95% CI: 11.0, 16.4) for patients receiving placebo plus NSAI/tamoxifen plus goserelin.

Distribution of PFS is summarised in the Kaplan-Meier curve for PFS in Figure 2.

Figure 2 MONALEESA-7 - Kaplan-Meier plot of PFS in overall population based on investigator assessment



The results for PFS based on the blinded independent central radiological assessment of a randomly selected subset of approximately 40% of randomised patients were supportive of the primary efficacy results based on the investigator's assessment (hazard ratio of 0.427; 95% CI: 0.288, 0.633).

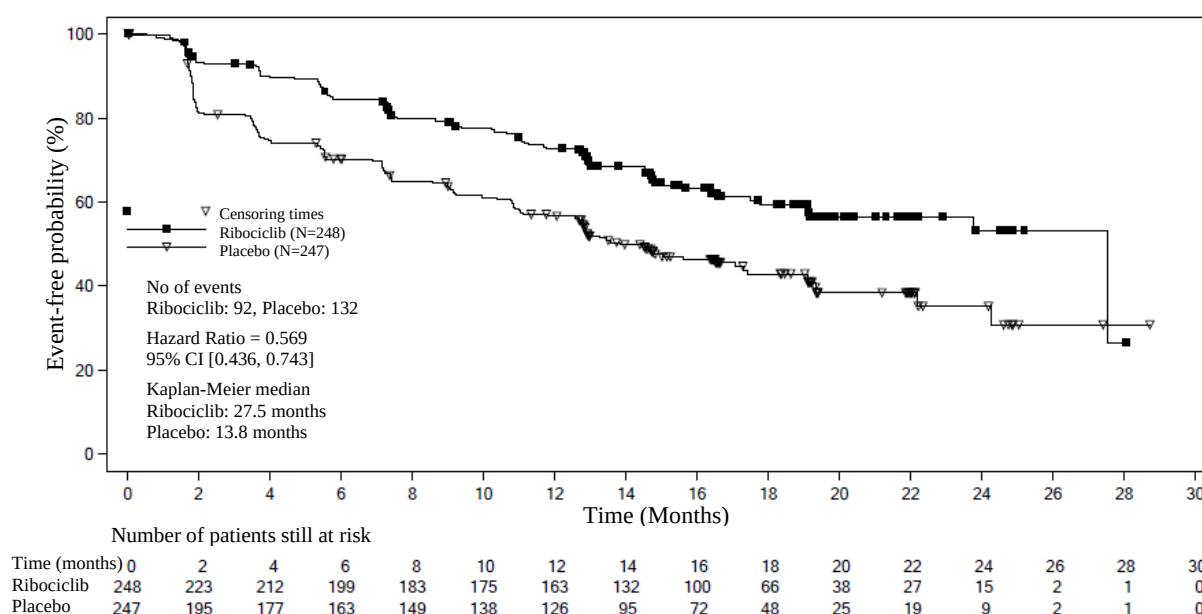
At the time of the primary PFS analysis overall survival data were not mature with 89 (13%) of deaths (HR 0.916 [95% CI: 0.601, 1.396]).

Overall response rate (ORR) per investigator assessment based on RECIST v1.1 was higher in the Kryxana arm (40.9%; 95% CI: 35.6, 46.2) compared to the placebo arm (29.7%; 95% CI: 24.8, 34.6, $p=0.00098$). The observed clinical benefit rate (CBR) was higher in Kryxana arm (79.1%; 95% CI: 74.8:83.5) compared to placebo arm (69.7%; 95% CI: 64.8:74.6, $p=0.002$).

In the pre-specified subgroup analysis of 495 patients who had received Kryxana or placebo in combination with NSAI plus goserelin, the median PFS was 27.5 months (95% CI: 19.1, NE) in the Kryxana plus NSAI subgroup and 13.8 months (95% CI: 12.6, 17.4) in the placebo plus NSAI subgroup [HR: 0.569; 95% CI: 0.436, 0.743]. Efficacy results are summarised in Table 10 and the Kaplan-Meier curves for PFS are provided in Figure 3.

Table 10 MONALEESA-7 - Efficacy results (PFS) in patients who received NSAI

	Kryxana plus NSAI plus goserelin N=248	Placebo plus NSAI plus goserelin N=247
Progression free survival^a		
Median PFS [months] (95% CI)	27.5 (19.1, NE)	13.8 (12.6 – 17.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.569 (0.436, 0.743)	
CI=confidence interval; N=number of patients; NE = Not estimable.		
^a – PFS based on investigator radiological assessment		

Figure 3 MONALEESA-7 – Kaplan-Meier plot of PFS based on investigator assessment in patients who received NSAI

Efficacy results for overall response rate (ORR) and clinical benefit rate (CBR) per investigator assessment based on RECIST v1.1 are provided in Table 11.

Table 11 MONALEESA-7 - Efficacy results (ORR, CBR) based on investigator assessment in patients who received NSAI

Analysis	Kryxana plus NSAI plus goserelin (%, 95% CI) N=248	Placebo plus NSAI plus goserelin (%, 95% CI) N=247
Full analysis set		
Overall response rate (ORR)^a	39.1 (33.0, 45.2)	29.1 (23.5, 34.8)
Clinical benefit rate (CBR)^b	80.2 (75.3, 85.2)	67.2 (61.4, 73.1)
Patients with measurable disease	n=192	n=199
Overall response rate^a	50.5 (43.4, 57.6)	36.2 (29.5, 42.9)
Clinical benefit rate^b	81.8 (76.3, 87.2)	63.8 (57.1, 70.5)
^a ORR: proportion of patients with complete response + partial response		
^b CBR: proportion of patients with complete response + partial response + (stable disease or non-complete response/Non-progressive disease ≥24 weeks)		

Results in the Kryxana plus NSAI subgroup were consistent across subgroups of age, race, prior adjuvant/ neoadjuvant chemotherapy or hormonal therapies, liver and/or lung involvement and

bone-only metastatic disease.

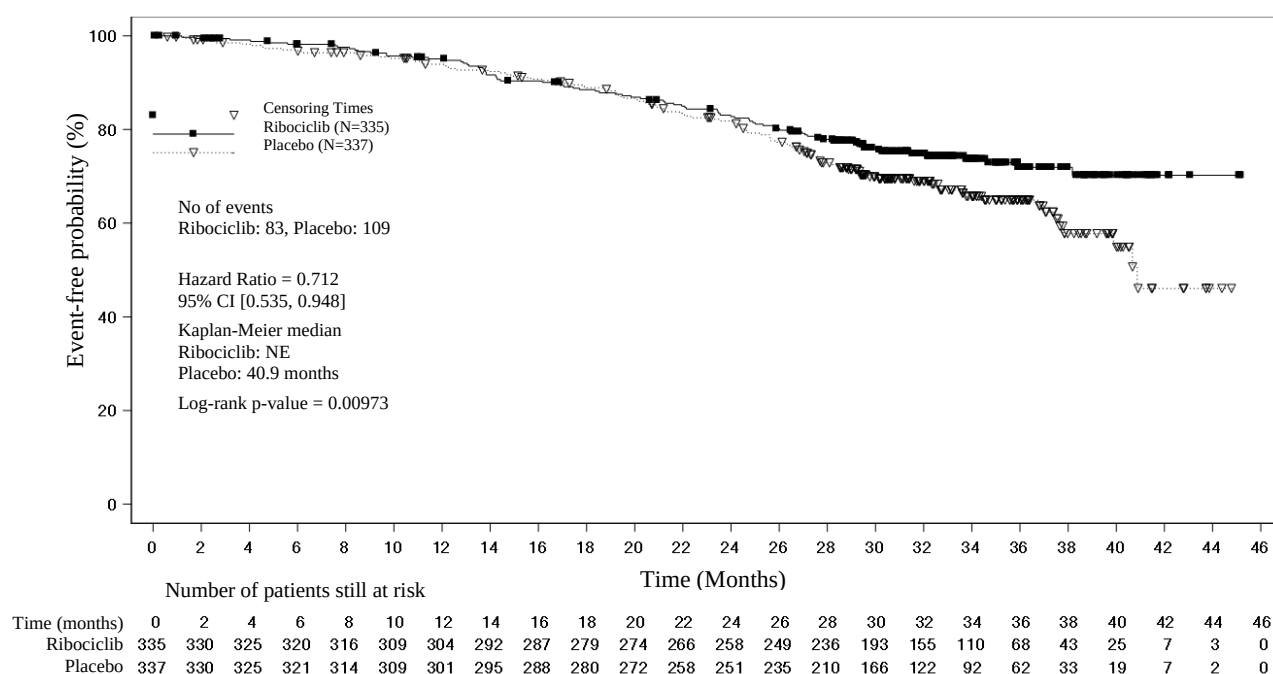
A more mature update of overall survival data (30 November 2018 cut-off) is provided in Table 12 and Figures 4 and 5.

In the second OS analysis the study met its key secondary endpoint demonstrating a statistically significant improvement in OS.

Table 12 MONALEESA-7 – Efficacy results (OS)

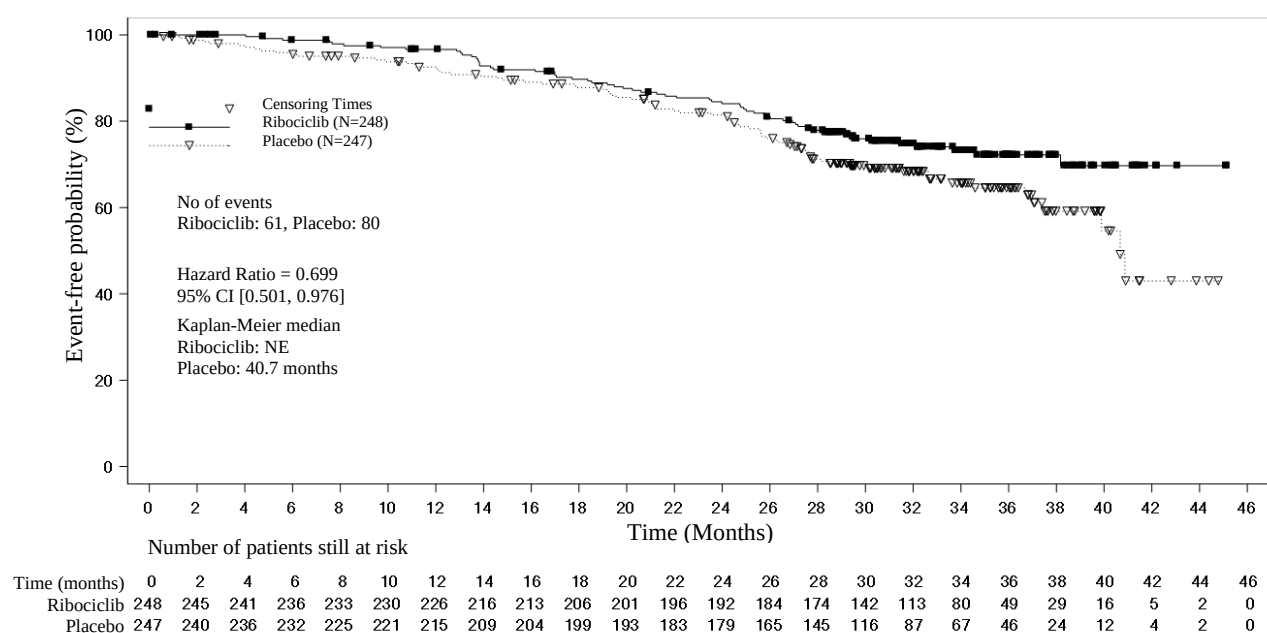
	Updated analysis (30 November 2018 cut-off)	
Overall survival, overall study population	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Number of events – n [%]	83 (24.8)	109 (32.3)
Median OS [months] (95% CI)	NE (NE, NE)	40.9 (37.8, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.712 (0.535, 0.948)	
p-value ^a	0.00973	
Overall survival, NSAI subgroup	Ribociclib 600 mg n=248	Placebo n=247
Number of events – n [%]	61 (24.6)	80 (32.4)
Median OS [months] (95% CI)	NE (NE, NE)	40.7 (37.4, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.699 (0.501, 0.976)	
CI=confidence interval, NE=not estimable, N=number of patients;		
a)p-value is obtained from the one-sided log-rank test stratified by lung and/or liver metastases, prior chemotherapy for advanced disease, and endocrine partner per IRT (interactive response technology).		

Figure 4 MONALEESA-7: Kaplan Meier plot of final OS analysis (30-Nov-2018 cut-off)



Log-rank test and Cox model are stratified by lung and/or liver metastasis, prior chemotherapy for advanced disease, and endocrine combination partner per IRT

Figure 5 MONALEESA-7: Kaplan Meier plot of final OS analysis in patients who received NSAI (30-Nov-18 cut-off)



Hazard ratio is based on unstratified Cox model.

Additionally, the probability of progression on next-line therapy or death (PFS2) in patients who received prior ribociclib in the study was lower compared to patients in the placebo arm with an HR of 0.692 (95% CI: 0.548, 0.875) in the overall study population. The median PFS2 was 32.3 months (95% CI: 27.6, 38.3) in the placebo arm and was not reached (95% CI: 39.4, NE) for the ribociclib arm. Similar results were observed for the NSAI subgroup, with an HR of 0.660 (95% CI: 0.503, 0.868) and a median PFS2 of 32.3 months (95% CI: 26.9, 38.3) in the placebo arm versus not reached (95% CI: 39.4, NE) in the ribociclib arm.

Study CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kryxana was evaluated in a 2:1 randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre phase III clinical study in 726 postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer who had received no or only one line of prior endocrine treatment, in combination with fulvestrant versus fulvestrant alone.

Patients enrolled in this study had a median age of 63 years (range 31 to 89). 46.7% of patients were of age 65 years and older, including 13.8% patients of age 75 years and older. The patients included were Caucasian (85.3%), Asian (8.7%) or Black (0.7%) and nearly all patients (99.7%) had an ECOG performance status of 0 or 1. First and second line patients were enrolled in this study (of whom 19.1% had *de novo* metastatic disease). Prior to study entry 42.7% of patients had received chemotherapy in the adjuvant and 13.1% in the neoadjuvant setting, while 58.5% had received endocrine therapy in the adjuvant and 1.4% in the neoadjuvant setting and 21% had received prior endocrine therapy in the advanced breast cancer setting. In study F2301 21.2% had bone-only disease and 60.5% had visceral disease.

Primary analysis

The study met the primary endpoint at the primary analysis conducted after 361 progression-free survival (PFS) events based on the investigator assessment and using RECIST v1.1 criteria in the full analysis set (all randomised patients, 03 November 2017 cut-off). The median follow-up time at the time of primary PFS analysis was 20.4 months.

The primary efficacy results demonstrated a statistically significant improvement in PFS in patients receiving Kryxana plus fulvestrant compared to patients receiving placebo plus fulvestrant in the full analysis set (hazard ratio of 0.593, 95% CI: 0.480, 0.732, one-sided stratified log-rank test p-value

4.1x10⁻⁷), with an estimated 41% reduction in relative risk of progression or death in favour of the Kryxana plus fulvestrant arm.

The primary efficacy results were supported by a random central audit of 40% imaging subset by a blinded independent central radiological assessment (hazard ratio of 0.492; 95% CI: 0.345, 0.703).

A descriptive update of PFS was performed at the time of the second OS interim analysis, and the updated PFS results on the overall population and the subgroups based on prior endocrine therapy are summarised in Table 13 and the Kaplan-Meier curve is provided in Figure 6.

Table 13 MONALEESA-3 (F2301) - Updated PFS results based on investigator assessment (03-Jun-2019 cut-off)

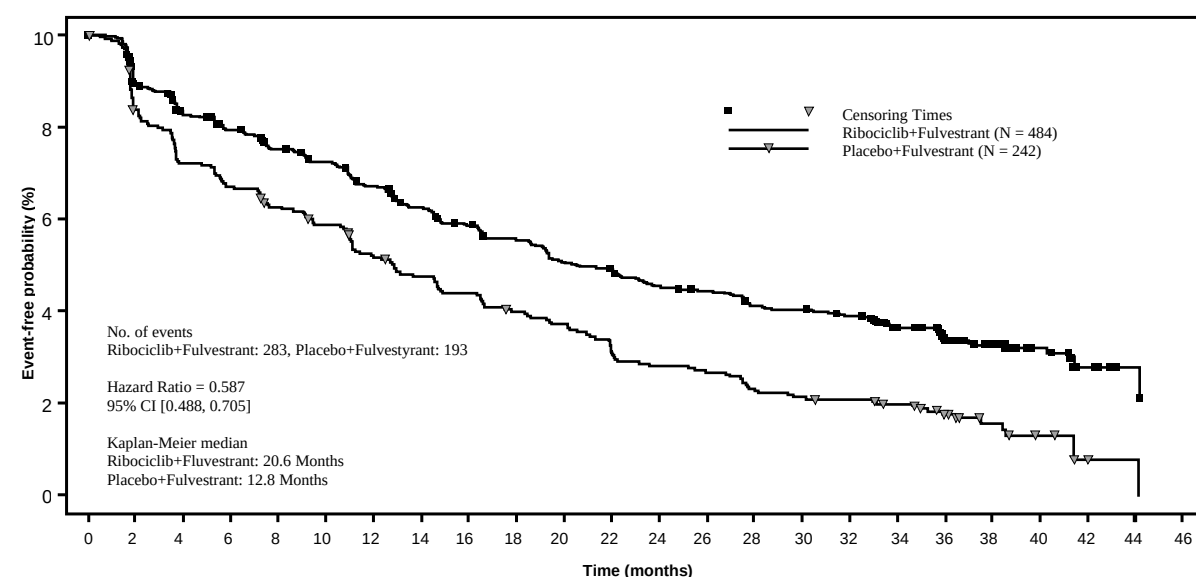
	Kryxana plus fulvestrant N=484	Placebo plus fulvestrant N=242
Progression free survival overall study population		
Number of events- n [%]	283 (58.5)	193 (79.8)
Median PFS [months] (95% CI)	20.6 (18.6, 24.0)	12.8 (10.9, 16.3)
Hazard ratio (95% CI)	0.587 (0.488, 0.705)	
First-line setting subgroup^a	Kryxana plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=128
Number of events- n [%]	112 (47.3)	95 (74.2)
Median PFS [months] (95% CI)	33.6 (27.1, 41.3)	19.2 (14.9, 23.6)
Hazard ratio (95% CI)	0.546 (0.415, 0.718)	
Second-line setting or early relapse subgroup^b	Kryxana plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=109
Number of events- n [%]	167 (70.5)	95 (87.2)
Median PFS [months] (95% CI)	14.6 (12.5, 18.6)	9.1 (5.8, 11.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.571 (0.443, 0.737)	

CI=confidence interval

^a patients with *de novo* advanced breast cancer with no prior endocrine therapy, and patients who relapsed after 12 months of (neo)adjuvant endocrine therapy completion.

^b patients whose disease relapsed during adjuvant therapy or within 12 months of (neo)adjuvant endocrine therapy completion, and patients who had progression after one line of endocrine therapy for advanced disease.

Figure 6 MONALEESA-3 (F2301) – Kaplan-Meier plot of PFS based on investigator assessment (FAS) (03-Jun-2019 cut-off)



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

Efficacy results for overall response rate (ORR) and clinical benefit rate (CBR) per investigator assessment based on RECIST v1.1 are provided in Table 14.

Table 14 MONALEESA-3 - Efficacy results (ORR, CBR) based on investigator assessment (03-Nov-2017 cut-off)

Analysis	Kryxana plus fulvestrant (%, 95% CI)	Placebo plus fulvestrant (%, 95% CI)
Full analysis set	N=484	N=242
Overall response rate (ORR)^a	32.4 (28.3, 36.6)	21.5 (16.3, 26.7)
Clinical benefit rate (CBR)^b	70.2 (66.2, 74.3)	62.8 (56.7, 68.9)
Patients with measurable disease	n=379	n=181
Overall response rate^a	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)
Clinical benefit rate^b	69.4 (64.8, 74.0).	59.7 (52.5, 66.8)
^a ORR: proportion of patients with complete response + partial response		
^b CBR: proportion of patients with complete response + partial response + (stable disease or non-complete response/Non-progressive disease ≥24 weeks)		

Hazard ratios based on pre-specified subgroup analysis of the patients treated with Kryxana plus fulvestrant showed consistent benefit across different subgroups including age, prior treatment (early or advanced), prior adjuvant/neoadjuvant chemotherapy or hormonal therapies, liver and/or lung involvement and bone-only metastatic disease.

OS Analysis

In the second OS analysis the study met its secondary endpoint, demonstrating a statistically significant improvement in OS.

The results from this final OS analysis on the overall study population and the subgroups analysis are provided in Table 15 and Figure 7.

Table 15 MONALEESA-3 (F2301) efficacy results (OS) (03-Jun-19 cut-off)

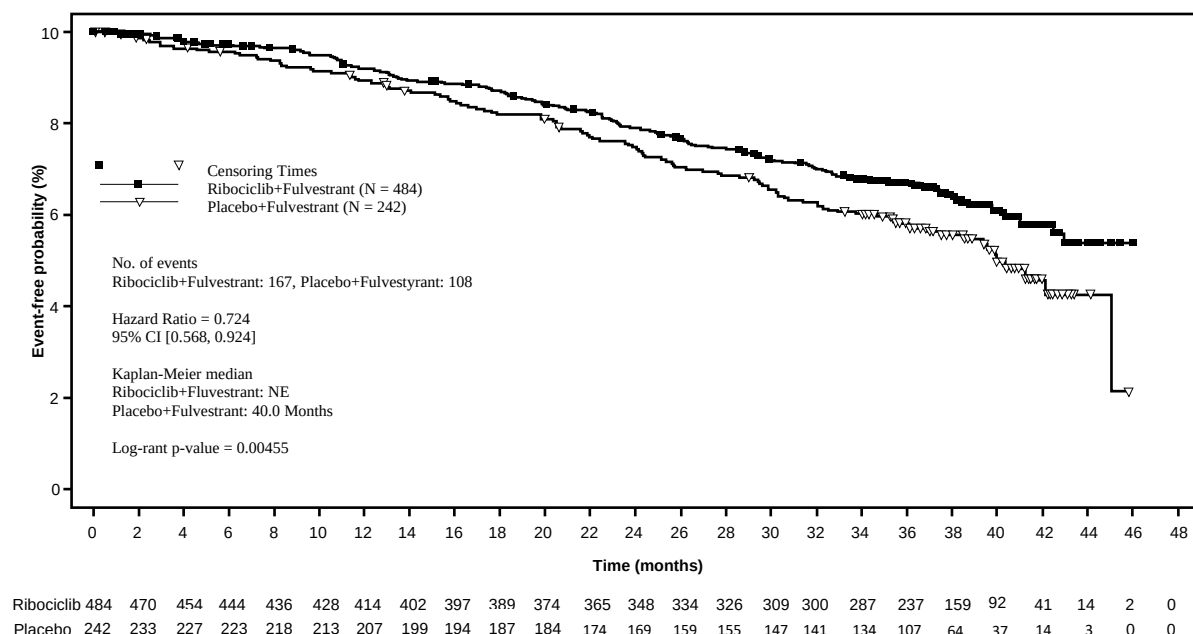
	Kryxana plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Overall study population	N=484	N=242
Number of events - n [%]	167 (34.5)	108 (44.6)
Median OS [months] (95% CI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
HR (95% CI) ^a	0.724 (0.568, 0.924)	
p value ^b	0.00455	
First line setting subgroup	n=237	n=128
Number of events - n [%]	63 (26.6)	47 (36.7)
HR (95% CI) ^c	0.700 (0.479, 1.021)	
Second-line setting or early relapse subgroup	n=237	n=109
Number of events - n [%]	102 (43.0)	60 (55.0)
HR (95% CI) ^c	0.730 (0.530, 1.004)	

NE = Not estimable

^a Hazard ratio is obtained from the Cox PH model stratified by lung and/or liver metastasis, previous endocrine therapy.

^b One-sided P-value is obtained from log-rank test stratified by lung and/or liver metastasis, previous endocrine therapy per IRT. P-value is one-sided and is compared against a threshold of 0.01129 as determined by the Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) alpha-spending function for an overall significance level of 0.025.

Figure 7 MONALEESA-3 (F2301) Kaplan-Meier plot of OS (full analysis set [FAS]) (03-Jun-2019 cut-off)



Log-rank test and Cox model are stratified by lung and/or liver metastasis, prior chemotherapy for advanced disease, and endocrine combination partner per IRT

Time to progression on next-line therapy or death (PFS2) in patients in the Kryxana arm was longer compared to patients in the placebo arm (HR: 0.670 [95% CI: 0.542, 0.830]) in the overall study population. The median PFS2 was 39.8 months (95% CI: 32.5, NE) for the Kryxana arm and 29.4 months (95% CI: 24.1, 33.1) in the placebo arm.

Elderly patients

Of all patients who received Kryxana in studies MONALEESA-2 and MONALEESA-3, representative proportions of patients were ≥ 65 years and ≥ 75 years of age (see section 5.1). No overall differences in safety or effectiveness of Kryxana were observed between these patients and younger patients (see section 4.2).

Patients with renal impairment

In the three pivotal studies (MONALEESA-2, MONALEESA-3 and MONALEESA-7), 510 (53.8%) patients with normal renal function, 341 (36%) patients with mild renal impairment and 97 (10.2%) patients with moderate renal impairment were treated with ribociclib. No patient with severe renal impairment was enrolled. PFS results were consistent in patients with mild and moderate renal impairment who received ribociclib at the starting dose of 600 mg as compared to those with normal renal function. The safety profile was generally consistent across renal cohorts (see section 4.8).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Kryxana in all subsets of the paediatric population in breast cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of ribociclib were investigated in patients with advanced cancer following oral daily doses of 50 mg to 1200 mg. Healthy subjects received single oral doses ranging from 400 mg to

600 mg or repeated daily doses (8 days) at 400 mg.

Absorption

The absolute bioavailability of ribociclib is not known.

The time to reach $C_{\max}$ ($T_{\max}$) following ribociclib oral administration was between 1 and 4 hours. Ribociclib exhibited slightly over-proportional increases in exposure ($C_{\max}$ and AUC) across the dose range tested (50 to 1200 mg). Following repeated once-daily dosing, steady state was generally achieved after 8 days and ribociclib accumulated with a geometric mean accumulation ratio of 2.51 (range: 0.97 to 6.40).

Food effect

Compared to the fasted state, oral administration of a single 600 mg dose of ribociclib film-coated tablets with a high-fat, high-calorie meal had no effect on the rate and extent of absorption of ribociclib.

Distribution

Binding of ribociclib to human plasma proteins *in vitro* was approximately 70% and was independent of concentration (10 to 10000 ng/ml). Ribociclib was equally distributed between red blood cells and plasma with a mean *in vivo* blood-to-plasma ratio of 1.04. The apparent volume of distribution at steady state (V_{ss}/F) was 1090 L based on population pharmacokinetic analysis.

Biotransformation

In vitro and *in vivo* studies indicated ribociclib is eliminated primarily via hepatic metabolism mainly via CYP3A4 in humans. Following oral administration of a single 600 mg dose of [^{14}C] ribociclib to humans, the primary metabolic pathways for ribociclib involved oxidation (dealkylation, C and/or N-oxygenation, oxidation (-2H)) and combinations thereof. Phase II conjugates of ribociclib phase I metabolites involved N-acetylation, sulfation, cysteine conjugation, glycosylation and glucuronidation. Ribociclib was the major circulating drug-derived entity in plasma. The major circulating metabolites included metabolite M13 (CCI284, N-hydroxylation), M4 (LEQ803, N-demethylation), and M1 (secondary glucuronide). Clinical activity (pharmacological and safety) of ribociclib was due primarily to parent drug, with negligible contribution from circulating metabolites.

Ribociclib was extensively metabolised, with unchanged drug accounting for 17.3% and 12.1% of the dose in faeces and urine, respectively. Metabolite LEQ803 was a significant metabolite in excreta and represented approximately 13.9% and 3.74% of the administered dose in faeces and urine, respectively. Numerous other metabolites were detected in both faeces and urine in minor amounts ($\leq 2.78\%$ of the administered dose).

Elimination

The geometric mean plasma effective half-life (based on accumulation ratio) was 32.0 hours (63% CV) and the geometric mean apparent oral clearance (CL/F) was 25.5 l/hr (66% CV) at steady state at 600 mg in patients with advanced cancer. The geometric mean apparent plasma terminal half-life ($T_{1/2}$) of ribociclib ranged from 29.7 to 54.7 hours and the geometric mean CL/F of ribociclib ranged from 39.9 to 77.5 l/hr at 600 mg across studies in healthy subjects.

Ribociclib and its metabolites are eliminated mainly via faeces, with a small contribution of the renal route. In 6 healthy male subjects, following a single oral dose of [^{14}C] ribociclib, 91.7% of the total administered radioactive dose was recovered within 22 days; faeces was the major route of excretion (69.1%), with 22.6% of the dose recovered in urine.

Linearity/non-linearity

Ribociclib exhibited slightly over-proportional increases in exposure ($C_{\max}$ and AUC) across the dose range of 50 mg to 1200 mg following both single dose and repeated doses. This analysis is limited by the small sample sizes for most of the dose cohorts with a majority of the data coming from the 600 mg dose cohort.

Special populations

Renal impairment

The effect of renal function on the pharmacokinetics of ribociclib was assessed in a renal impairment study that included 14 healthy subjects with normal renal function (absolute Glomerular Filtration Rate [aGFR] ≥ 90 ml/min), 8 subjects with mild renal impairment (aGFR 60 to <90 ml/min), 6 subjects with moderate renal impairment (aGFR 30 to <60 ml/min), 7 subjects with severe renal impairment (aGFR 15 to <30 ml/min) and 3 subjects with end-stage renal disease (ESRD) (aGFR <15 ml/min) at a single ribociclib dose of 400 mg.

AUC_{inf} increased 1.6-fold, 1.9-fold and 2.7-fold and $C_{\max}$ increased 1.8-fold, 1.8-fold and 2.3-fold in subjects with mild, moderate and severe renal impairment relative to the exposure in subjects with normal renal function. Since the efficacy and safety studies of ribociclib included a large proportion of patients with mild renal impairment (see section 5.1), data from the subjects with moderate or severe renal impairment in the renal impairment study were also compared with pooled data for the subjects with normal renal function and mild renal impairment. Compared to the pooled data for the subjects with normal renal function and mild renal impairment, AUC_{inf} increased 1.6-fold and 2.2-fold and $C_{\max}$ increased 1.5-fold and 1.9-fold in subjects with moderate and severe renal impairment, respectively. A fold difference for subjects with ESRD was not calculated due to the small number of subjects, but results indicate a similar or somewhat larger increase in ribociclib exposure compared to subjects with severe renal impairment.

The effect of renal function on the pharmacokinetics of ribociclib was also assessed in cancer patients included in efficacy and safety studies where patients were given the 600 mg start dose (see section 5.1). In a sub-group analysis of pharmacokinetic data from studies in cancer patients following oral administration of 600 mg ribociclib as a single dose or repeat doses, AUC_{inf} and $C_{\max}$ of ribociclib in patients with mild (n=57) or moderate (n=14) renal impairment were comparable to the AUC_{inf} and $C_{\max}$ in patients with normal renal function (n=86), suggesting no clinically meaningful effect of mild or moderate renal impairment on ribociclib exposure.

Hepatic impairment

Based on a pharmacokinetic study in non-cancer subjects with hepatic impairment, mild hepatic impairment had no effect on the exposure of ribociclib (see section 4.2). The mean exposure for ribociclib was increased less than 2-fold in patients with moderate (geometric mean ratio [GMR]: 1.44 for $C_{\max}$; 1.28 for AUC_{inf}) and severe (GMR: 1.32 for $C_{\max}$; 1.29 for AUC_{inf}) hepatic impairment (see section 4.2).

Based on a population pharmacokinetic analysis that included 160 breast cancer patients with normal hepatic function and 47 patients with mild hepatic impairment, mild hepatic impairment had no effect on the exposure of ribociclib, further supporting the findings from the dedicated hepatic impairment study. Ribociclib has not been studied in breast cancer patients with moderate or severe hepatic impairment.

Effect of age, weight, gender and race

Population pharmacokinetic analysis showed that there are no clinically relevant effects of age, body weight or gender on the systemic exposure of ribociclib that would require a dose adjustment. Data on differences in pharmacokinetics due to race are too limited to draw conclusions.

In vitro interaction data

Effect of ribociclib on cytochrome P450 enzymes

In vitro, ribociclib is a reversible inhibitor of CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A4/5 and a time-dependent inhibitor of CYP3A4/5, at clinically relevant concentrations. *In vitro* evaluations indicated that ribociclib has no potential to inhibit the activities of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at clinically relevant concentrations. Ribociclib has no potential for time-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C9, and CYP2D6.

In vitro data indicate that ribociclib has no potential to induce UGT enzymes or the CYP enzymes CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 via PXR. Therefore, Kryxana is unlikely to affect substrates of these enzymes. *In vitro* data are not sufficient to exclude a potential of ribociclib to induce CYP2B6 via CAR.

Effect of transporters on ribociclib

Ribociclib is a substrate for P-gp *in vitro*, but based on mass balance data inhibition of P-gp or BCRP is unlikely to affect ribociclib exposure at therapeutic doses. Ribociclib is not a substrate for hepatic uptake transporters OATP1B1, OATP1B3 or OCT-1 *in vitro*.

Effect of ribociclib on transporters

In vitro evaluations indicated that ribociclib has a potential to inhibit the activities of drug transporters P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 and BSEP. Ribociclib did not inhibit OAT1, OAT3 or MRP2 at clinically relevant concentrations *in vitro*.

5.3 Preclinical safety data

Safety pharmacology

In vivo cardiac safety studies in dogs demonstrated dose and concentration related QTc interval prolongation at an exposure that would be expected to be achieved in patients following the recommended dose of 600 mg. There is also potential to induce incidences of premature ventricular contractions (PVCs) at elevated exposures (approximately 5-fold the anticipated clinical C_{max}).

Repeated-dose toxicity

Repeated-dose toxicity studies (treatment schedule of 3 weeks on/1 week off) of up to 27 weeks' duration in rats and up to 39 weeks' duration in dogs, revealed the hepatobiliary system (proliferative changes, cholestasis, sand-like gallbladder calculi, and inspissated bile) as the primary target organ of toxicity of ribociclib. Target organs associated with the pharmacological action of ribociclib in repeat-dose studies include bone marrow (hypocellularity), lymphoid system (lymphoid depletion), intestinal mucosa (atrophy), skin (atrophy), bone (decreased bone formation), kidney (concurrent degeneration and regeneration of tubular epithelial cells) and testes (atrophy). Besides the atrophic changes seen in the testes, which showed a trend towards reversibility, all other changes were fully reversible after a 4-week treatment-free period. Exposure to ribociclib in animals in the toxicity studies was generally less than or equal to that observed in patients receiving multiple doses of 600 mg/day (based on AUC).

Reproductive toxicity/Fertility

Ribociclib showed foetotoxicity and teratogenicity at doses which did not show maternal toxicity in the rats or rabbits. Following prenatal exposure, increased incidences of post-implantation loss and reduced foetal weights were observed in rats and ribociclib was teratogenic in rabbits at exposures lower than or 1.5 times the exposure in humans, respectively, at the highest recommended dose of 600 mg/day based on AUC.

In rats, reduced foetal weights accompanied by skeletal changes considered to be transitory and/or related to the lower foetal weights were noted. In rabbits, there were adverse effects on embryo-foetal

development as evidenced by increased incidences of foetal abnormalities (malformations and external, visceral and skeletal variants) and foetal growth (lower foetal weights). These findings included reduced/small lung lobes and additional vessel on the aortic arch and diaphragmatic hernia, absent accessory lobe or (partly) fused lung lobes and reduced/small accessory lung lobe (30 and 60 mg/kg), extra/rudimentary thirteenth ribs and misshapen hyoid bone and reduced number of phalanges in the pollex. There was no evidence of embryo-foetal mortality.

In a fertility study in female rats, ribociclib did not affect reproductive function, fertility or early embryonic development at any dose up to 300 mg/kg/day (which is likely at an exposure lower than or equal to patients' clinical exposure at the highest recommended dose of 600 mg/day based on AUC).

Ribociclib has not been evaluated in male fertility studies. However, atrophic changes in testes were reported in rat and dog toxicity studies at exposures that were less than or equal to human exposure at the highest recommended daily dose of 600 mg/day based on AUC. These effects can be linked to a direct anti-proliferative effects on the testicular germ cells resulting in atrophy of the seminiferous tubules.

Ribociclib and its metabolites passed readily into rat milk. The exposure to ribociclib was higher in milk than in plasma.

Genotoxicity

Genotoxicity studies in bacterial *in vitro* systems and in mammalian *in vitro* and *in vivo* systems with and without metabolic activation did not reveal any evidence for a genotoxic potential of ribociclib.

Carcinogenesis

Ribociclib was assessed for carcinogenicity in a 2-year study in rats.

Oral administration of ribociclib for 2 years resulted in an increased incidence of endometrial epithelial tumours and glandular and squamous hyperplasia in the uterus/cervix of female rats at doses ≥ 300 mg/kg/day as well as an increased incidence in follicular tumours in the thyroid glands of male rats at a dose of 50 mg/kg/day. Mean exposure at steady state (AUC_{0-24h}) in female and male rats in whom neoplastic changes were seen was 1.2- and 1.4-fold that achieved in patients at the recommended dose of 600 mg/day, respectively. Mean exposure at steady state (AUC_{0-24h}) in female and male rats in whom neoplastic changes were seen was 2.2- and 2.5-fold that achieved in patients at a dose of 400 mg/day, respectively.

Additional non-neoplastic proliferative changes consisted of increased liver altered foci (basophilic and clear cell) and testicular interstitial (Leydig) cell hyperplasia in male rats at doses of ≥ 5 mg/kg/day and 50 mg/kg/day, respectively.

The effects on the uterus/cervix and on the testicular interstitial (Leydig) cells may be related to prolonged hypoprolactinemia secondary to CDK4 inhibition of lactotrophic cell function in the pituitary gland, altering the hypothalamus-pituitary-gonadal axis.

Potential mechanisms for the thyroid findings in males include a rodent-specific microsomal enzyme induction in the liver and/or a dysregulation of the hypothalamus-pituitary-testis-thyroid axis secondary to a persistent on-target hypoprolactinemia.

Any potential increase of oestrogen/progesterone ratio in humans by this mechanism would be compensated by an inhibitory action of concomitant anti-oestrogen therapy on oestrogen synthesis as in humans Krixana is indicated in combination with oestrogen-lowering agents.

Considering important differences between rodents and humans with regard to synthesis and role of prolactin, this mode of action is not expected to have consequences in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Crospovidone type A
Low-substituted hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Film coating

Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)
Soya lecithin (E322)
Polyvinyl alcohol (partially hydrolysed)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Xanthan gum

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PCTFE (polyvinylchloride/polychlorotrifluoroethylene) or PA/alu/PVC (polyamide/aluminium/polyvinylchloride) blisters containing 14 or 21 film-coated tablets.

Unit packs containing 21, 42 or 63 film-coated tablets and multipacks containing 63 (3 packs of 21), 126 (3 packs of 42) or 189 (3 packs of 63) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Overseas Investments AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel, Switzerland

Manufacturer

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovenia

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1221/001-012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 August 2017 (EU)

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

20 July 2022 (EU).

List I – Only on medical prescription.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kryxana 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de ribociclib sous forme de succinate de ribociclib.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 0,344 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Violet légèrement grisâtre, non sécable, rond, arrondi à bords biseautés (diamètre approximatif : 11,1 mm), portant l'inscription « RIC » gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kryxana est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (*human epidermal growth factor receptor 2* [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Kryxana doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg (trois comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours. Le traitement doit être poursuivi tant que la patiente présente un bénéfice clinique du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Kryxana doit être pris en association avec 2,5 mg de létrozole ou un autre inhibiteur de l'aromatase ou avec 500 mg de fulvestrant.

Lorsque Kryxana est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase, l'inhibiteur de l'aromatase doit être pris par voie orale une fois par jour pendant tout le cycle de 28 jours. Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'inhibiteur de l'aromatase.

Lorsque Kryxana est utilisé en association avec le fulvestrant, le fulvestrant est administré en intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois par la suite. Pour plus d'informations, se reporter au RCP du fulvestrant.

Le traitement des femmes pré et péri-ménopausées par Kryxana avec l'une des associations approuvées doit également inclure un agoniste de la LHRH conformément à la pratique clinique locale.

Kryxana peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.5). Les patientes doivent être encouragées à prendre leur traitement approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin. En cas de vomissements ou d'oubli d'une dose, la patiente ne doit pas prendre de dose supplémentaire au cours de cette journée. La dose prescrite suivante devra être prise à l'heure habituelle.

Modifications de la dose

La prise en charge des effets indésirables (EI) sévères ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt de Kryxana. Si une réduction de la dose est nécessaire, les recommandations de réductions de dose sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Recommandations pour les modifications de dose

	Kryxana	
	Dose	Nombre de comprimés de 200 mg
Dose initiale	600 mg/jour	3
Première réduction de dose	400 mg/jour	2
Seconde réduction de dose	200 mg*/jour	1
*Si une réduction supplémentaire de la dose en dessous de 200 mg/jour est nécessaire, le traitement doit être définitivement arrêté.		

Les Tableaux 2, 3, 4, 5 et 6 résument les recommandations pour l'interruption, la réduction ou l'arrêt de Kryxana pour la prise en charge d'EI spécifiques. Le jugement clinique du médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patiente en se basant sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).

Une numération-formule sanguine (NFS) doit être effectuée avant d'initier un traitement par Kryxana. Après l'initiation du traitement, la NFS doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiqué.

Tableau 2 Modification de la dose et prise en charge – Neutropénie

	Grade 1 ou 2* (NAN 1000/mm ³ - ≤ LIN)	Grade 3* (NAN 500 - < 1000/mm ³)	Neutropénie fébrile** de grade 3*	Grade 4* (NAN < 500/mm ³)
Neutropénie	Aucun ajustement posologique n'est requis	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre Kryxana à la même dose. Si la toxicité de grade 3 réapparaît : interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis reprendre Kryxana et réduire d'un palier de dose.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre Kryxana et réduire d'un palier de dose.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 2. Reprendre Kryxana et réduire d'un palier de dose.
* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **Neutropénie de grade 3 avec fièvre isolée > 38,3 °C (ou supérieure à 38 °C pendant plus d'une heure et/ou infection concomitante) NAN = nombre absolu de neutrophiles ; LIN = limite inférieure de la normale				

Un bilan hépatique doit être réalisé avant d'initier un traitement par Kryxana. Après l'initiation du traitement, un bilan hépatique doit être réalisé toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiqué. Un contrôle plus fréquent est recommandé si des anomalies de grade ≥ 2 sont observées.

Tableau 3 Modification de la dose et prise en charge – Toxicité hépatobiliaire

	Grade 1* (> LSN – 3 x LSN)	Grade 2* (> 3 jusqu'à 5 x LSN)	Grade 3* (> 5 jusqu'à 20 x LSN)	Grade 4* (> 20 x LSN)
Augmentations des ASAT et/ou des ALAT par rapport à la valeur initiale**, sans augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 x LSN	Aucun ajustement posologique n'est requis.	Valeur initiale du grade < 2 : Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ valeur initiale, puis reprendre Kryxana à la même dose. En cas de retour au grade 2, reprendre Kryxana à la dose immédiatement inférieure.	Interruption de l'administration de Kryxana jusqu'au retour ≤ la valeur initiale, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure. En cas de retour à un grade 3, arrêter Kryxana.	Arrêter Kryxana.
		Valeur initiale du grade = 2 : Pas d'arrêt de l'administration.		

Augmentations simultanées des ASAT et/ou ALAT avec une augmentation concomitante de la bilirubine totale, en l'absence de cholestase	Si les patientes présentent des ALAT et/ou ASAT > 3 x LSN avec une bilirubine totale > 2 x LSN indépendamment de la valeur initiale, arrêter Kryxana.
* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **valeur initiale = avant le début du traitement LSN = limite supérieure de la normale	

Un ECG doit être réalisé avant de débiter un traitement par Kryxana. Après l'initiation du traitement, un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle et au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué. En cas d'allongement de l'intervalle QTcF pendant le traitement, un suivi plus fréquent de l'ECG est recommandé.

Tableau 4 Modification de la dose et prise en charge – Allongement de l'intervalle QT

ECG avec QTcF > 480 ms	1. Le traitement doit être arrêté. 2. Si l'allongement de QTcF revient < à 481 ms, reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. 3. Si QTcF réapparaît ≥ à 481 ms, le traitement doit être arrêté jusqu'à ce que le QTcF revienne < à 481 ms ; puis reprendre Kryxana à la dose immédiatement inférieure.
ECG avec QTcF > 500 ms	Si QTcF est supérieur à 500 ms : arrêter Kryxana jusqu'à QTcF < à 481 ms puis reprendre Kryxana à la dose immédiatement inférieure. En cas d'allongement de l'intervalle QTcF jusqu'à une valeur supérieure à 500 ms ou de modification supérieure à 60 ms par rapport à la valeur initiale en association avec des torsades de pointes ou avec une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'arythmie sévère, arrêter définitivement Kryxana.

Tableau 5 Modification de la dose et prise en charge – MPI/pneumopathie

	Grade 1* (asymptomatique)	Grade 2* (symptomatique)	Grade 3 ou 4* (sévère)
MPI/pneumopathie	Aucun ajustement posologique n'est requis. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller si cliniquement indiqué.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre Kryxana à la dose immédiatement inférieure**.	Arrêter Kryxana.
* Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) **Une évaluation personnalisée du bénéfice-risque doit être réalisée quand vous envisagez de reprendre Kryxana MPI = maladie pulmonaire interstitielle			

Tableau 6 Modification de la dose et prise en charge – Autres toxicités*

Autres toxicités	Grade 1 ou 2**	Grade 3**	Grade 4**
	Aucun ajustement posologique n'est requis. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller si cliniquement indiqué.	Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre Kryxana à la même dose. En cas de retour au grade 3, reprendre Kryxana à la dose immédiatement inférieure.	Arrêter Kryxana.
*À l'exclusion des neutropénies, de l'hépatotoxicité, de l'allongement de l'intervalle QT et de la MPI/pneumopathie. **Évaluation selon CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)			

Se référer aux RCP de l'inhibiteur de l'aromatase, du fulvestrant ou de l'agoniste de la LHRH co-administré pour les recommandations relatives aux modifications de doses et pour les autres informations relatives à la sécurité en cas d'apparition d'une toxicité.

Modification de la dose de Kryxana associée à des inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée et un autre médicament concomitant avec un potentiel moindre d'inhibition du CYP3A4 doit être envisagé. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être administré aux patientes simultanément avec le ribociclib, la dose de Kryxana doit être réduite à 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Chez les patientes dont la dose a été réduite à 400 mg de ribociclib par jour et chez qui l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose doit être réduite à 200 mg.

Chez les patientes dont la dose a été réduite à 200 mg de ribociclib par jour et chez qui l'initiation d'une co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, le traitement par Kryxana doit être interrompu.

En raison de la variabilité inter-patientes, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour toutes les patientes, une surveillance étroite des signes de toxicité est donc recommandée. Si l'inhibiteur puissant est arrêté, la dose de Kryxana doit être remplacée par la dose utilisée avant l'instauration de cet inhibiteur puissant du CYP3A4 et ce après un arrêt correspondant à au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 200 mg chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère. Kryxana n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh). Chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) et sévère (classe C du score de Child-Pugh), l'exposition au ribociclib peut être augmentée (augmentation inférieure à 2 fois) et la dose initiale recommandée de Kryxana est de 400 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kryxana chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patientes âgées de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Kryxana doit être pris par voie orale une fois par jour, pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, écrasés ou coupés avant l'ingestion. Aucun comprimé ne doit être avalé s'il est cassé, fendu ou dégradé de toute autre manière.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie viscérale grave

L'efficacité et la tolérance de ribociclib n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une maladie viscérale grave.

Neutropénie

En fonction de la sévérité de la neutropénie, le traitement par Kryxana peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 2 (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Toxicité hépatobiliaire

Un bilan hépatique doit être réalisé avant de commencer le traitement par Kryxana. Après l'initiation du traitement, la fonction hépatique doit être surveillée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

En fonction de la sévérité de l'augmentation des transaminases, le traitement par Kryxana peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 3 (voir rubriques 4.2 et 4.8). Aucune recommandation n'a été établie pour les patientes ayant des valeurs initiales d'ASAT/ALAT $\geq$ à un grade 3.

Allongement de l'intervalle QT

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7), un allongement >60 msec de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale a été observé chez 14/87 (16,1%) des patientes ayant reçu Kryxana plus tamoxifène et chez 18/245 (7,3%) des patientes ayant reçu Kryxana plus un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS). La prise de Kryxana n'est pas recommandée en association avec le tamoxifène (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement. Le traitement par Kryxana ne doit être instauré que chez les patientes ayant des valeurs du QTcF inférieures à 450 ms. Un autre ECG doit être réalisé à J 14 environ du premier cycle et au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Un contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) doit être effectué avant l'instauration du traitement, au début des 6 premiers cycles et ensuite si cliniquement indiqué. Toute anomalie doit être corrigée avant de commencer le traitement

par Kryxana et pendant le traitement par Kryxana.

L'utilisation de Kryxana doit être évitée chez les patientes qui ont déjà, ou qui ont un risque significatif de développer un allongement du QTc. Cela comprend les patientes :

- avec un syndrome du QT long ;
- avec une cardiopathie non contrôlée ou significative incluant un infarctus récent du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable et des bradyarythmies ;
- avec des anomalies électrolytiques.

L'utilisation de Kryxana avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée car cela pourrait entraîner un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1). Si le traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évité, la dose doit être réduite à 400 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.5).

En fonction de l'allongement du QT observé au cours du traitement, le traitement par Kryxana peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 4 (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Réactions cutanées sévères

Une nécrolyse épidermique toxique (NET) a été rapportée lors de traitement par Kryxana. Si des signes et symptômes évocateurs de réactions cutanées sévères (par exemple, une éruption cutanée progressive et étendue souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses) apparaissent, Kryxana doit être interrompu immédiatement.

Maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie

Une MPI/pneumopathie a été rapportée lors d'un traitement par inhibiteurs de CDK4/6 dont Kryxana. Dans les 3 études cliniques de phase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-NSAI] et MONALEESA-3 [F2301], des MPI (0,3% tout grade, dont 0,1% de grade 3) ont été rapportées dans le groupe traité par Kryxana et aucun cas dans le groupe placebo. Des pneumopathies ont été rapportées dans les deux groupes traités par Kryxana et par placebo (0,4% tout grade avec aucun grade 3 ou 4 dans les deux groupes de traitement).

En fonction de la sévérité de la MPI/pneumopathie, qui peut être fatale, Kryxana peut nécessiter une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt comme décrit dans le Tableau 5 (voir rubrique 4.2).

Les symptômes pulmonaires révélateurs d'une MPI/pneumopathie pouvant inclure l'hypoxie, la toux et la dyspnée devront être surveillés chez les patients et une modification de la dose devra être conduite conformément au Tableau 5 (voir rubrique 4.2).

Augmentation de la créatinine sanguine

Ribociclib peut provoquer une augmentation de la créatinine sanguine en tant qu'inhibiteur des transporteurs de cations organiques 2 (OCT2) et de la protéine 1 (MATE1) d'extrusion plurimédicamenteuse et de toxines, qui sont impliqués dans la sécrétion active de créatinine par les tubules proximaux (voir rubrique 4.5). En cas d'augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement, il est recommandé d'effectuer une évaluation plus approfondie de la fonction rénale afin d'exclure une insuffisance rénale.

Substrats du CYP3A4

Ribociclib est un inhibiteur puissant du CYP3A4 à la dose de 600 mg et un inhibiteur modéré du CYP3A4 à la dose de 400 mg. Par conséquent, ribociclib peut interagir avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, ce qui peut causer une augmentation des concentrations sériques des substrats du CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Une attention particulière est recommandée lors de

l'administration concomitante avec des substrats sensibles du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit et le RCP des autres produits doit être consulté pour connaître les recommandations en cas de co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4.

Insuffisance rénale

On estime que la dose initiale recommandée de 200 mg pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère entraîne une diminution d'environ 45% de l'exposition comparativement à la dose initiale standard chez les patientes présentant une fonction rénale normale. L'efficacité à cette dose initiale n'a pas été étudiée. Une attention particulière doit être portée aux patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère avec une surveillance étroite des signes de toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être averties de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Kryxana puis pendant au moins 21 jours après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Lécithine de soja

Kryxana contient de la lécithine de soja. Les patientes présentant une hypersensibilité à l'arachide ou au soja ne doivent pas prendre Kryxana (voir rubrique 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Substances pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du ribociclib

Le ribociclib est principalement métabolisé par le CYP3A4. En conséquence, les médicaments qui peuvent influencer l'activité enzymatique du CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique du ribociclib. La co-administration du ritonavir, inhibiteur puissant du CYP3A4 (100 mg deux fois par jour pendant 14 jours) avec une seule dose de ribociclib de 400 mg a augmenté l'exposition au ribociclib (AUC_{inf}) et la concentration maximale (C_{max}) chez les sujets sains, respectivement d'un facteur 3,2 et 1,7, par rapport à une seule dose de ribociclib de 400 mg administrée seule. La C_{max} et l' AUC_{last} pour LEQ803 (un métabolite majeur du ribociclib représentant moins de 10 % de l'exposition à la molécule mère) ont diminué respectivement de 96 % et 98 %.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, incluant notamment mais sans y être limités : la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le lopinavir, le ritonavir, le néfazodone, le nelfinavir, le posaconazole, le saquinavir, le télaprevir, la téliithromycine, le vérapamil et le voriconazole doit être évitée (voir rubrique 4.4). D'autres médicaments concomitants avec un moindre potentiel d'inhibition du CYP3A4 doivent être envisagés et les patientes doivent être suivies pour surveiller la survenue d'EI liés au ribociclib (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Si la co-administration de Kryxana avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de Kryxana doit être réduite comme décrit dans la rubrique 4.2. Toutefois, on ne dispose pas de données cliniques avec ces ajustements posologiques. En raison de la variabilité inter-patientes, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour toutes les patientes, et une surveillance étroite des EI reliés au ribociclib est donc recommandée. En cas de toxicité reliée au ribociclib, la dose doit être modifiée ou le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution de la toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2). Si l'inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté, et après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4 (se référer au RCP de l'inhibiteur du CYP3A4 en question), le traitement par Kryxana doit être repris à la même dose utilisée avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A4.

Des simulations pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré qu'à une dose de 600 mg de ribociclib, un inhibiteur modéré du CYP3A4 (érythromycine) peut augmenter la C_{max} et l' AUC du

ribociclib à l'état d'équilibre respectivement d'un facteur 1,2 et 1,3. Pour les patients qui ont reçu une dose réduite de ribociclib de 400 mg une fois par jour, il a été estimé que la C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre ont augmenté respectivement d'un facteur 1,4 et 2,1. L'effet à la dose de 200 mg une fois par jour a été estimé respectivement à une augmentation d'un facteur de 1,7 et 2,8. Aucun ajustement posologique de ribociclib n'est requis lors de l'initiation du traitement par des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4. Cependant, une surveillance des EI reliés au ribociclib est recommandée.

Les patientes doivent être informées qu'elles doivent éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. Ces produits sont connus pour inhiber les enzymes du cytochrome CYP3A4 et peuvent augmenter l'exposition au ribociclib.

Substances pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du ribociclib

La co-administration de rifampicine, inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg par jour pendant 14 jours) avec une seule dose de 600 mg de ribociclib a diminué l'AUC_{inf} et la C_{max} du ribociclib, respectivement de 89 % et 81 % par rapport à une seule dose de ribociclib de 600 mg administrée seule chez des sujets sains. La C_{max} du LEQ803 a augmenté d'un facteur 1,7-et l'AUC_{inf} a diminué de 27 %. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut donc conduire à une diminution d'exposition et par conséquent à un risque de manque d'efficacité. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, incluant notamment, mais sans y être limités, la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). Un autre traitement médicamenteux concomitant avec pas ou peu de potentiel d'induction du CYP3A4 doit être envisagé.

L'effet d'un inducteur modéré du CYP3A4 sur l'exposition au ribociclib n'a pas été étudié. Des simulations pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré qu'un inducteur modéré du CYP3A4 (éfavirenz) peut diminuer la C_{max} et l'AUC du ribociclib à l'état d'équilibre respectivement de 51 % et 70 %. L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 peut donc mener à une diminution de l'exposition et par conséquent à un risque d'inefficacité du traitement, en particulier chez les patientes traitées par ribociclib à une dose de 400 mg ou 200 mg une fois par jour.

Substances dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par Kryxana

Le ribociclib est un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4 et peut interagir avec les substrats médicamenteux qui sont métabolisés par le CYP3A4, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations sériques du médicament utilisé de façon concomitante.

La co-administration de midazolam (substrat du CYP3A4) avec des doses multiples de Kryxana (400 mg) a augmenté l'exposition au midazolam de 280 % (3,80 fois) chez des sujets sains, par rapport à l'administration du midazolam seul. Des simulations utilisant des modèles pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré que Kryxana administré à la dose cliniquement pertinente de 600 mg augmenterait d'un facteur 5,2 l'AUC du midazolam. Par conséquent, en général, lorsque le ribociclib est administré en association avec d'autres médicaments, le RCP de l'autre médicament doit être consulté pour obtenir les recommandations relatives à la co-administration avec les inhibiteurs du CYP3A4. Une attention particulière est recommandée lors d'une administration concomitante de substrats sensibles du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit (voir rubrique 4.4). La dose d'un substrat sensible du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit, incluant notamment mais sans y être limités, l'alfentanil, la ciclosporine, l'évérolimus, le fentanyl, le sirolimus et le tacrolimus, pourra être réduite car le ribociclib peut augmenter leur exposition.

L'administration concomitante du ribociclib à la dose de 600 mg avec les substrats du CYP3A4 suivants doit être évitée : l'alfuzosine, l'amiodarone, le cisapride, la pimozide, la quinidine, l'ergotamine, la dihydroergotamine, la quétiapine, la lovastatine, la simvastatine, le sildénafil, le midazolam, le triazolam.

La co-administration de caféine (substrat du CYP1A2) avec des doses multiples de Kryxana (400 mg) a augmenté l'exposition à la caféine de 20 % (1,20 fois) chez des sujets sains, par rapport à

l'administration de la caféine seule. À la dose cliniquement pertinente de 600 mg, des simulations utilisant des modèles de PBPK prédisaient seulement de faibles effets inhibiteurs du ribociclib sur les substrats du CYP1A2 (augmentation de l'AUC < 2 fois).

Substances qui sont des substrats des transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que ribociclib a un potentiel d'inhibition des activités des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP. Une attention particulière et une surveillance de l'apparition de toxicité sont recommandées pendant l'administration concomitante avec des substrats sensibles de ces transporteurs ayant un index thérapeutique étroit, incluant notamment mais sans y être limités, la digoxine, la pitavastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la metformine.

Interactions du médicament avec les aliments

Kryxana peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Médicaments qui augmentent le pH gastrique

Le ribociclib est hautement soluble à pH 4,5 ou inférieur et dans les milieux biologiques pertinents (à pH 5,0 et 6,5). La co-administration du ribociclib avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique n'a pas été évaluée dans une étude clinique ; toutefois, aucune altération de l'absorption du ribociclib n'a été observée dans l'analyse de pharmacocinétique de population et de pharmacocinétique non-compartmentale.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le létrozole

Les données d'une étude clinique sur des patientes atteintes d'un cancer du sein et l'analyse de pharmacocinétique de population n'ont pas indiqué d'interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le létrozole après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et l'anastrozole

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre le ribociclib et l'anastrozole après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le fulvestrant

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du fulvestrant sur l'exposition du ribociclib après la co-administration de ces médicaments.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et le tamoxifène

Les données d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ont indiqué que l'exposition au tamoxifène était 2 fois plus élevée après la co-administration du ribociclib et du tamoxifène.

Interaction médicamenteuse entre le ribociclib et les contraceptifs oraux

Aucune étude d'interaction médicamenteuse entre le ribociclib et les contraceptifs oraux n'a été réalisée (voir rubrique 4.6).

Interactions prévisibles

Médicaments antiarythmiques et autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT

La co-administration de Kryxana avec des médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connu tels que les médicaments antiarythmiques (incluant notamment, mais sans y être limités, l'amiodarone, le disopyramide, la procainamide, la quinidine et le sotalol), et les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (incluant notamment, mais sans y être limités, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'azithromycine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine, le bépripil, la pimozide et l'ondansétron par voie intraveineuse) doit être évitée (voir rubrique 4.4). La prise de Kryxana n'est également pas recommandée en association avec le tamoxifène (voir rubriques 4.1, 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Le statut gestationnel doit être vérifié avant l'instauration d'un traitement par Kryxana.

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent Kryxana doivent utiliser une méthode de contraception efficace (par exemple une double contraception) pendant le traitement et pendant au moins 21 jours après l'arrêt du traitement par Kryxana.

Grossesse

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. D'après des résultats obtenus chez les animaux, le ribociclib peut causer des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte (voir rubrique 5.3). Kryxana n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ribociclib est présent dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets du ribociclib chez les nourrissons allaités ni sur les effets du ribociclib sur la production de lait maternel. Le ribociclib et ses métabolites sont excrétés facilement dans le lait des rates allaitantes. Les patientes recevant Kryxana ne doivent pas allaiter pendant au moins 21 jours après la dernière prise.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les effets du ribociclib sur la fertilité. D'après des études sur l'animal, le ribociclib peut altérer la fertilité des hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kryxana peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes doivent être incitées à la prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines si elles ressentent de la fatigue, des étourdissements ou des vertiges pendant le traitement par Kryxana (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les EI et les EI de grade 3/4 les plus fréquents (respectivement rapportés à une fréquence $\geq 20\%$ et $\geq 2\%$) dans les données groupées pour lesquels la fréquence sous Kryxana en association est supérieure à la fréquence sous placebo en association étaient, respectivement, les infections, la neutropénie, la leucopénie, les céphalées, la toux, les nausées, la fatigue, les diarrhées, les vomissements, la constipation, l'alopécie et les rashs ; et les infections, la neutropénie, la leucopénie,

l'anémie, les anomalies du bilan hépatique, la lymphopénie, l'hypophosphatémie et les vomissements.

Une réduction de dose suite à la survenue d'événements indésirables, quel que soit le lien de causalité, a été nécessaire chez 37,3% des patientes recevant Kryxana dans les études cliniques de phase III quelle que soit l'association et un arrêt définitif a été rapporté chez 7,0% des patientes ayant reçu Kryxana en association dans les études cliniques de phase III.

Liste tabulée des effets indésirables

L'évaluation de la tolérance globale de Kryxana repose sur l'ensemble des données regroupées provenant des 1 065 patientes ayant reçu Kryxana en association avec une hormonothérapie (N=582 en association avec un inhibiteur de l'aromatase et N=483 en association avec du fulvestrant) et qui ont été incluses dans des études cliniques de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées par placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 sous-groupe IANS et MONALEESA-3) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, RH-positif et HER2-négatif. Des EI additionnels ont été identifiés après commercialisation.

La durée médiane d'exposition au traitement par Kryxana à travers l'ensemble des données regroupées des études de phase III était de 21,7 mois, avec 61,7% des patientes exposées pendant une durée ≥ 12 mois.

Les effets indésirables des études cliniques de phase III (Tableau 7) sont indiqués selon la classification de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, avec les effets les plus fréquents en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7 Effets indésirables observés dans les trois études cliniques de phase III et lors de la surveillance après commercialisation

Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	
Infections ¹	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie	Très fréquent
Thrombocytopénie, neutropénie fébrile	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diminution de l'appétit	Très fréquent
Hypocalcémie, hypokaliémie, hypophosphatémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées, étourdissements	Très fréquent
Vertiges	Fréquent
Affections oculaires	
Augmentation du larmoiement, sécheresse oculaire	Fréquent
Affections cardiaques	
Syncope	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée, toux	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, stomatite, douleurs abdominales ² , dyspepsie	Très fréquent
Dysgueusie	Fréquent

Affections hépatobiliaires	
Hépatotoxicité ³	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie, rash ⁴ , prurit	Très fréquent
Érythème, sécheresse de la peau, vitiligo	Fréquent
Nécrolyse épidermique toxique (NET)*	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Dorsalgie	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue, œdème périphérique, asthénie, pyrexie	Très fréquent
Bouche sèche, douleur oropharyngée	Fréquent
Investigations	
Anomalies du bilan hépatique ⁵	Très fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme	Fréquent
¹ Infections : infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires, gastroentérite, sepsis (<1%). ² Douleurs abdominales : douleur abdominales, douleurs abdominales supérieures. ³ Hépatotoxicité : atteinte hépatocellulaire, lésion hépatique iatrogène (<1%), hépatotoxicité, insuffisance hépatique, hépatite auto-immune (un cas isolé). ⁴ Rash : rash cutané, rash maculo-papuleux, rash prurigineux. ⁵ Anomalies du bilan hépatique : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT, augmentation de la bilirubinémie. * Effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation. Ils proviennent de déclarations spontanées pour lesquelles il n'est pas toujours possible d'établir de manière fiable la fréquence ou un lien de causalité avec l'exposition au médicament.	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Neutropénie

La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (73,7 %) et une diminution de la numération des neutrophiles (basée sur les résultats de laboratoire) de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 58,6 % des patientes recevant Kryxana plus une des associations dans les études de phase III.

Parmi les patientes qui ont présenté une neutropénie de grade 2, 3 ou 4, le délai médian d'apparition de cet événement était de 16 jours. Le délai médian de résolution d'un grade ≥ 3 (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade < 3) était de 12 jours dans les bras Kryxana plus une des associations après une interruption et/ou une réduction et/ou un arrêt du traitement. Des neutropénies fébriles ont été rapportées chez environ 1,4% des patientes exposées au Kryxana dans les études de phase III. Les patientes devront être informées de la nécessité de signaler rapidement tout accès de fièvre.

Selon la sévérité de la neutropénie, sa prise en charge comprenait un suivi biologique, une interruption et/ou une modification de la dose. Les arrêts de traitement en raison d'une neutropénie étaient peu fréquents (0,8%) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Toxicité hépatobiliaire

Dans les études cliniques de phase III, les événements de toxicité hépatobiliaire sont survenus en proportion plus élevée chez les patientes dans les bras Kryxana plus une des associations par rapport au bras placebo plus une des associations (23,2 % versus 16,5 %, respectivement), avec davantage d'événements indésirables de grade 3/4 rapportés chez les patientes traitées par Kryxana plus une des associations (11,4 % versus 5,4 %, respectivement). Des augmentations des transaminases ont été observées. Des augmentations de grade 3 ou 4 des ALAT (9,7 % versus 1,5 %) et des ASAT (6,7 % versus 2,1 %) ont respectivement été rapportées dans les bras Kryxana et placebo. Des augmentations des ALAT ou des ASAT supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale associées à une augmentation de la bilirubine totale supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale, avec une phosphatase alcaline normale, en l'absence de cholestase, sont survenues chez 6 patientes (4 patientes

dans l'étude A2301 [MONALEESA-2], chez qui les valeurs biologiques sont revenues à la normale dans les 154 jours et 2 patientes dans l'étude F2301 [MONALEESA-3], chez qui les valeurs biologiques sont revenues à la normale dans les 121 et 532 jours respectivement, après l'arrêt du traitement par Kryxana. Il n'y a pas eu de cas de ce type rapporté dans l'étude E2301 (MONALEESA-7).

Des interruptions de traitement et/ou des ajustements posologiques en raison d'événements de toxicité hépatobiliaire ont été rapportés chez 10,4 % des patientes traitées avec Kryxana plus une des associations, essentiellement en raison d'une augmentation des ALAT (6,9 %) et/ou d'une augmentation des ASAT (6,1 %). Un arrêt du traitement par Kryxana plus une des associations a été nécessaire en raison d'anomalies du bilan hépatique ou d'une hépatotoxicité chez respectivement 2,3 % et 0,4 % des patientes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans les études cliniques de phase III, 83,2 % (89/107) des augmentations des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4 sont survenues au cours des 6 premiers mois de traitement. Parmi les patientes qui présentaient une augmentation des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4, le délai médian d'apparition était de 85 jours pour les bras Kryxana plus une des associations. Le délai médian de résolution (jusqu'à normalisation ou obtention d'un grade ≤ 2) était de 22 jours dans les bras Kryxana plus une des associations.

Allongement du QT

Dans l'étude E2301 (MONALEESA-7), l'allongement moyen observé du QTcF par rapport à la valeur initiale était approximativement 10 msec plus élevé dans le sous-groupe tamoxifène plus placebo comparé au sous-groupe IANS plus placebo, suggérant que le tamoxifène seul avait un effet d'allongement du QTcF qui peut contribuer aux valeurs du QTcF observées dans le groupe Kryxana plus tamoxifène. Dans le bras placebo, un allongement de l'intervalle QTcF >60 msec par rapport à la valeur initiale est apparu chez 6/90 (6,7 %) des patientes ayant reçu du tamoxifène et chez aucune des patientes ayant reçu un IANS (voir rubrique 5.2). Un allongement de l'intervalle QTcF >60 msec par rapport à la valeur initiale a été observé chez 14/87 (16,1 %) des patientes ayant reçu Kryxana plus tamoxifène et chez 18/245 (7,3 %) des patientes ayant reçu Kryxana plus un IANS. La prise de Kryxana n'est pas recommandée en association avec le tamoxifène (voir rubrique 5.1).

Dans les études cliniques de phase III, 8,4 % des patientes dans les bras Kryxana plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et 3,2 % des patientes dans les bras placebo plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant ont présenté au moins un événement d'allongement de l'intervalle QT (notamment QT prolongé à l'électrocardiogramme et syncope). L'analyse des données d'ECG a montré que 14 patientes (1,3 %) avaient une valeur QTcF > 500 ms post-valeur initiale, et que 59 patientes (5,6 %) avaient une augmentation des intervalles QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale. Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointes rapportés. Des interruptions de traitement/ajustements posologiques ont été rapportés chez 2,3 % des patientes traitées avec Kryxana plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant en raison d'un QT prolongé à l'électrocardiogramme et d'une syncope.

L'analyse des résultats d'ECG a détecté 52 patientes (4,9 %) et 11 patientes (1,4 %) avec au moins un QTcF > 480 ms post-valeur initiale respectivement pour les bras Kryxana plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant et pour les bras placebo plus inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant. Parmi les patientes qui avaient un allongement de QTcF avec une valeur > 480 ms, le délai médian d'apparition était de 15 jours quelle que soit l'association et ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement et/ou lors d'une diminution de la dose (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients avec une insuffisance rénale

Dans les trois études pivotales, 341 patientes ayant une insuffisance rénale légère et 97 patientes ayant une insuffisance rénale modérée ont été traitées avec ribociclib. Aucune patiente présentant une insuffisance rénale sévère n'a été incluse (voir rubrique 5.1). Il y avait une corrélation entre le degré d'insuffisance rénale initial et les valeurs de la créatinine sanguine pendant le traitement. Des taux légèrement augmentés de l'allongement de l'intervalle QT et de thrombocytopénie ont été observés chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les recommandations pour la surveillance et l'ajustement de dose de ces toxicités figurent aux rubriques 4.2 et 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Un nombre limité de cas de surdosage ont été rapportés avec Kryxana. En cas de surdosage, des symptômes tels que des nausées et des vomissements peuvent survenir. Par ailleurs, une toxicité hématologique (par exemple neutropénie, thrombocytopénie) et un éventuel allongement du QTc peuvent survenir. Une prise en charge globale symptomatique devra être instaurée dans tous les cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EF02

Mécanisme d'action

Le ribociclib est un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 ayant une concentration inhibitrice de 50 % (CI₅₀) respectivement aux valeurs de 0,01 (4,3 ng/ml) et 0,039 µM (16,9 ng/ml) dans les essais biochimiques. Ces kinases sont activées par la liaison aux cyclines-D et jouent un rôle majeur dans les voies de signalisation qui conduisent à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire. Le complexe cycline D-CDK4/6 régule la progression du cycle cellulaire par phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb).

In vitro, le ribociclib diminuait la phosphorylation de pRb, entraînant un arrêt dans la phase G1 du cycle cellulaire, et réduisait la prolifération cellulaire dans des lignées cellulaires de cancer du sein. *In vivo*, le traitement avec le ribociclib en monothérapie entraînait des régressions tumorales corrélées avec l'inhibition de la phosphorylation de pRb.

Des études *in vivo* utilisant un modèle de xénogreffe de cancer mammaire positif aux récepteurs aux œstrogènes dérivé d'une patiente, l'association du ribociclib et d'antiœstrogènes (en l'occurrence le létrozole) entraînaient une inhibition supérieure de la croissance tumorale avec une régression tumorale durable et une reprise de la croissance tumorale retardée après un arrêt du traitement par rapport à chaque médicament seul. De plus, l'activité antitumorale *in vivo* du ribociclib en association avec du fulvestrant a été évaluée chez des souris immunodéficientes porteuses d'une xénogreffe de cancer mammaire humain ZR751 ER+ et l'association avec du fulvestrant a entraîné une inhibition complète de la croissance tumorale.

Lors de tests sur un échantillon de lignées cellulaires de cancer du sein avec statut RE connu, le ribociclib s'est avéré plus efficace dans les lignées cellulaires de cancer du sein RE+ que dans les RE-. Une pRB non altérée était requise pour l'activité du ribociclib dans les modèles précliniques testés jusqu'à présent.

Électrophysiologie cardiaque

Les résultats des ECG réalisés à 3 reprises consécutives, ont été recueillis après administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du ribociclib sur l'intervalle QTc chez les patientes atteintes de cancer avancé. Une analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique a inclus 997 patientes traitées avec le ribociclib à des doses comprises entre 50 à 1 200 mg. L'analyse a suggéré que le ribociclib provoque des augmentations de l'intervalle QTc concentration-dépendantes. L'estimation de la variation moyenne de QTcF par rapport à la valeur initiale pour 600 mg de Kryxana

en association avec un IANS ou du fulvestrant était de 22,0 msec (IC à 90 % : 20,56 ; 23,44) et de 23,7 msec (IC à 90 % : 22,31 ; 25,08) respectivement à la $C_{\max}$ moyenne géométrique à l'état d'équilibre comparé à 34,7 msec (IC à 90 % : 31,64 ; 37,78) en association avec le tamoxifène (voir rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Étude CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kryxana a été évalué dans une étude clinique multicentrique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo dans le traitement de femmes ménopausées avec un cancer du sein avancé positif au récepteur hormonal, HER2-négatif n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour la maladie avancée, en association avec le létrozole versus le létrozole en monothérapie.

Au total, 668 patientes ont été randomisées avec un ratio 1:1 pour recevoir soit Kryxana 600 mg et du létrozole (n = 334) soit un placebo et du létrozole (n = 334). La stratification a été faite en fonction de la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (Oui [n = 292 (44 %)] versus Non [n = 376 (56 %)]). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude. Kryxana était administré par voie orale à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours, en association avec du létrozole à la dose de 2,5 mg une fois par jour pendant 28 jours. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer du placebo à Kryxana pendant l'étude ou après progression de la maladie.

Les patientes incluses dans cette étude avaient un âge médian de 62 ans (intervalle de 23 à 91). 44,2 % des patientes avaient plus de 65 ans, dont 69 patientes de plus de 75 ans. Les patientes incluses étaient caucasiennes (82,2 %), asiatiques (7,6 %) et noires (2,5 %). Toutes les patientes avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Dans le bras Kryxana, 43,7 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant et 52,4 % avaient reçu un traitement antihormonal dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant avant l'entrée dans l'étude. 34,1 % des patientes étaient métastatiques d'emblée. 20,7 % des patientes avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse et 59,0 % des patientes présentaient des métastases viscérales. Les patientes préalablement traitées par une thérapie (néo)adjuvante avec de l'anastrozole ou du létrozole devaient avoir terminé ce traitement au moins 12 mois avant la randomisation de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'étude, soit la Survie Sans Progression (SSP) a été atteint au cours de l'analyse intermédiaire planifiée réalisée après la survenue de 80 % d'événements sur la base des critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), évalués par l'investigateur dans la population totale (toutes patientes randomisées), et confirmé par une évaluation radiologique centrale indépendante en aveugle.

Les résultats d'efficacité ont démontré une amélioration de la SSP statistiquement significative chez les patientes recevant Kryxana plus létrozole par rapport aux patientes recevant le placebo plus létrozole dans l'analyse (hazard ratio de 0,556 avec IC à 95 % : 0,429 ; 0,720 ; p-value test du log-rank stratifié unilatéral 0,00000329) avec un effet du traitement cliniquement significatif.

Les données sur la qualité de vie /QoL ne montraient pas de différence significative entre le bras Kryxana plus létrozole et le bras placebo plus létrozole.

Une mise à jour des données d'efficacité plus matures (date limite 2 janvier 2017) est présentée dans les Tableaux 8 et 9.

La SSP médiane a été de 25,3 mois (IC à 95 % : 23,0 ; 30,3) pour les patientes traitées par ribociclib plus létrozole et de 16,0 mois (IC à 95 % : 13,4 ; 18,2) chez les patientes recevant le placebo plus létrozole. Il est estimé que 54,7 % des patientes recevant le ribociclib plus létrozole étaient sans progression à 24 mois contre 35,9 % dans le bras placebo plus létrozole.

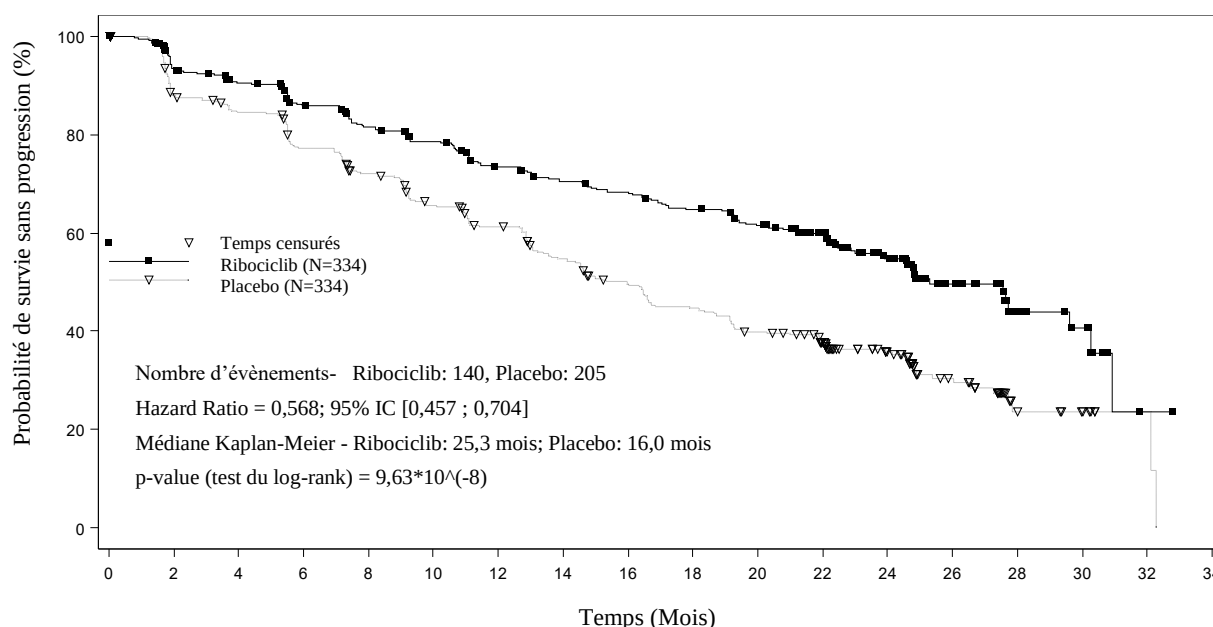
Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur la survie globale (SG) entre le bras Kryxana plus létrozole et le bras placebo plus létrozole (HR 0,746 [IC à 95 % : 0,517 ; 1,078]). Les

données de SG ne sont pas matures.

Tableau 8 MONALEESA-2 - Résultats d'efficacité (SSP) basés sur l'évaluation radiologique de l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)

	Analyse mise à jour (date limite 2 janvier 2017)	
	Kryxana plus létrozole N = 334	Placebo plus létrozole N = 334
Survie sans progression		
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,568 (0,457-0,704)	
p-value ^a	9,63 × 10 ⁻⁸	
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes ;		
^a la p-value est obtenue à partir du test log-rank stratifié unilatéral.		

Figure 1 MONALEESA-2 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation par l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)



Nombre de patientes à risque																		
Temps	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

Des séries d'analyses en sous-groupes pré-spécifiés sur la SSP ont été réalisées sur la base des facteurs pronostiques et des caractéristiques initiales afin d'étudier la cohérence interne de l'effet thérapeutique. Une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès en faveur du bras Kryxana plus létrozole a été observée dans tous les sous-groupes spécifiques de patientes en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, du traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ou par hormonothérapies, d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et de métastases uniquement osseuses. La réduction du risque de progression de la maladie ou de décès était nette pour les patientes atteintes de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (HR de 0,561 [IC à 95 % : 0,424 ; 0,743], survie sans progression médiane [SSPm] 24,8 mois dans le bras Kryxana plus létrozole versus 13,4 mois dans le bras létrozole seul) et pour les patientes sans métastases hépatiques et/ou pulmonaires (HR de 0,597 [IC à 95 % : 0,426 ; 0,837], SSPm 27,6 mois versus 18,2 mois).

Les résultats actualisés pour les taux de Réponse Objective et de Bénéfice Clinique sont indiqués dans le Tableau 9.

Tableau 9 Résultats d'efficacité (TRG, TBC) de l'étude MONALEESA-2 basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 2 janvier 2017)

Analyse	Kryxana + létrozole (%, IC à 95 %)	Placebo + létrozole (%, IC à 95 %)	p-value ^c
Analyse complète	N=334	N=334	
Taux de Réponse Objective^a	42,5 (37,2 ; 47,8)	28,7 (23,9 ; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Taux de Bénéfice Clinique^b	79,9 (75,6 ; 84,2)	73,1 (68,3 ; 77,8)	0,018
Patientes avec une maladie mesurable	n=257	n=245	
Taux de Réponse Objective^a	54,5 (48,4 ; 60,6)	38,8 (32,7 ; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Taux de Bénéfice Clinique^b	80,2 (75,3 ; 85,0)	71,8 (66,2 ; 77,5)	0,018
^a TRO : Taux de Réponse Objective = proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle ^b TBC : Taux de Bénéfice Clinique = proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle + (maladie stable ou réponse incomplète/sans progression de la maladie $\geq$ 24 semaines) ^c Les p-values sont obtenues à partir du test unilatéral du Chi-2 de Cochran-Mantel-Haenszel			

Etude CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kryxana a été évalué dans une étude clinique de phase III randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique dans le traitement de femmes pré ou périménopausées avec un cancer du sein avancé, positif au récepteur hormonal, et HER2-négatif en association avec un IANS ou du tamoxifène plus goséréline, versus placebo en association avec un IANS ou du tamoxifène plus goséréline. Les patientes incluses dans MONALEESA-7 n'ont pas reçu d'hormonothérapie antérieure dans le cadre du cancer du sein avancé.

Un total de 672 patientes ont été randomisées suivant un ratio de 1 :1 afin de recevoir soit Kryxana 600 mg plus IANS/tamoxifène plus goséréline (n=335) soit placebo plus IANS/tamoxifène plus goséréline (n=337), stratifiées selon : la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (Oui [n=334 (51,2%)] versus Non [n=328 (48,8 %)]), une chimiothérapie antérieure pour la maladie avancée (Oui [n=120 (17,9%)] versus Non [n=552 (82,1 %)]), et une hormonothérapie en association (IANS et goséréline [n=493 (73,4 %)] versus tamoxifène et goséréline [n=179 (26,6 %)]). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude. Kryxana était administré par voie orale à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours, en association avec un IANS (létrozole 2,5 mg ou anastrozole 1 mg) ou du tamoxifène (20 mg) par voie orale une fois par jour pendant 28 jours, et de la goséréline (3,6 mg) en sous-cutanée tous les 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Les patientes n'étaient pas autorisées à passer du placebo à Kryxana pendant l'étude ou après progression de la maladie. Le changement du traitement d'hormonothérapie associé n'était pas non plus autorisé.

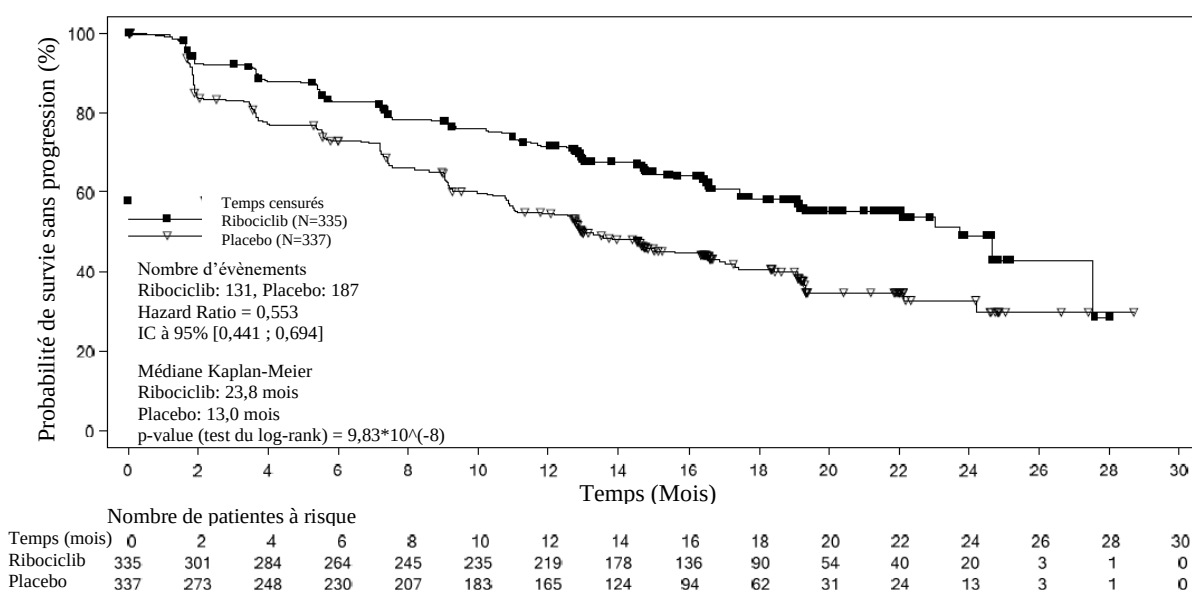
Les patientes incluses dans cette étude avaient un âge médian de 44 ans (intervalle de 25 à 58) et 27,7 % des patientes avaient moins de 40 ans. La majorité des patientes incluses étaient caucasiennes (57,7 %), asiatiques (29,5 %) et noires (2,8 %) et quasiment toutes les patientes (99,0%) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Avant d'être incluses dans l'étude, sur les 672 patientes, 14 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'une maladie métastatique, 32,6 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant et 18,0% dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant ; 39,6 % ont reçu une hormonothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant et 0,7 % dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant. Dans l'étude E2301, 40,2 % des patientes avaient une maladie métastatique de novo, 23,7 % avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse, 56,7 % présentaient des métastases viscérales.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint au cours de l'analyse primaire réalisée après 318 événements de Survie Sans Progression (SSP) sur la base des critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), évalués par l'investigateur dans la population totale (toutes patientes randomisées). Les résultats d'efficacité primaire ont été confirmés par les résultats de la SSP basés sur une évaluation radiologique centralisée indépendante en aveugle. Le délai médian de suivi au moment de l'analyse primaire de SSP était de 19,2 mois.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, les résultats d'efficacité ont démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP des patientes ayant reçu Kryxana plus IANS/tamoxifène plus goséréline comparée aux patientes ayant reçu placebo plus IANS/tamoxifène plus goséréline (hazard ratio de 0,553 ; IC à 95% : 0,441 ; 0,694, p-value test du log-rank stratifié unilatéral $9,83 \times 10^{-8}$) avec un effet du traitement cliniquement significatif. La SSP médiane a été de 23,8 mois (IC à 95%: 19,2; NE) pour les patientes traitées par Kryxana plus IANS/tamoxifène plus goséréline et de 13,0 mois (IC à 95% : 11,0 ; 16,4) pour les patientes ayant reçu le placebo plus IANS/tamoxifène plus goséréline.

La répartition de la SSP est résumée dans une représentation de Kaplan-Meier de la SSP dans la Figure 2.

Figure 2 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP dans la population globale, basée sur l'évaluation par l'investigateur



Les résultats de la SSP basés sur une évaluation radiologique centrale indépendante en aveugle d'un sous-ensemble sélectionné au hasard d'environ 40 % des patientes randomisées ont confirmé les résultats d'efficacité principale basés sur l'évaluation de l'investigateur (hazard ratio de 0,427 ; IC à 95 % : 0,288 ; 0,633).

Au moment de l'analyse principale de la SSP, les données de survie globale n'étaient pas matures, avec 89 décès (13 %) (HR de 0,916 [IC à 95 % : 0,601 ; 1,396]).

Le taux de réponse objective (TRO) issu de l'évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1 était plus élevé dans le bras Kryxana (40,9% ; IC à 95 % : 35,6 ; 46,2) comparé au bras placebo (29,7 %, IC à 95 % : 24,8 ; 34,6, p=0,00098). Le taux de bénéfice clinique observé (TBC) était plus élevé dans le bras Kryxana (79,1 %, IC à 95 % : 74,8 ; 83,5) comparé au bras placebo (69,7 %, IC à 95 % : 64,8 ; 74,6 ; p=0,002).

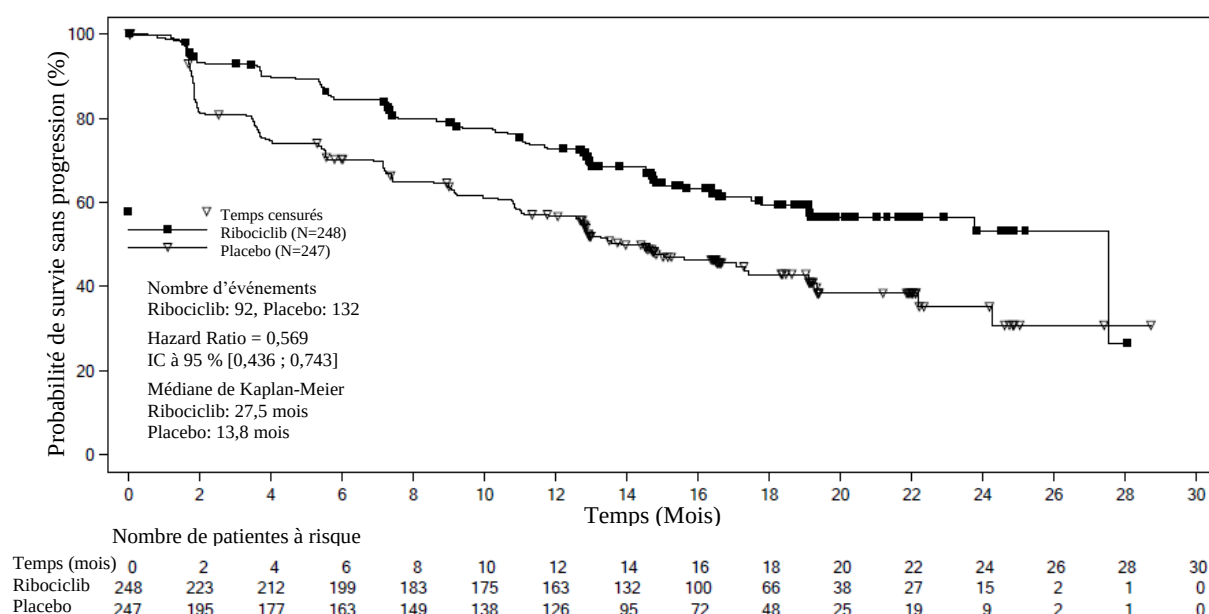
Dans l'analyse du sous-groupe pré-spécifié de 495 patientes ayant reçu Kryxana ou le placebo en

association avec IANS plus goséréline, la SSP médiane était de 27,5 mois (IC à 95 % : 19,1 ; NE) dans le sous-groupe Kryxana plus IANS, et de 13,8 mois (IC à 95 % : 12,6 ; 17,4) dans le sous-groupe placebo plus IANS [HR : 0,569 ; IC à 95 % : 0,436 ; 0,743]. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 10 et la représentation de Kaplan-Meier de la SSP est fournie dans la Figure 3.

Tableau 10 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (SSP) chez les patientes ayant reçu un IANS

	Kryxana plus IANS plus goséreliné N=248	Placebo plus IANS plus goséreliné N=247
Survie sans progression^a		
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	27,5 (19,1, NE)	13,8 (12,6 – 17,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,569 (0,436; 0,743)	
IC=intervalle de confiance; N=nombre de patientes; NE = Non estimable.		
^a – SSP basée sur l'évaluation radiologique de l'investigateur		

Figure 3 MONALEESA-7 - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation par l'investigateur chez les patientes ayant reçu un IANS



Les résultats d'efficacité pour le taux de réponse objective (TRO) et le taux de bénéfice clinique (TBC) issus de l'évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1 sont fournis dans le Tableau 11.

Tableau 11 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (TRO, TBC) basés sur l'évaluation par l'investigateur chez les patients ayant reçu un IANS

Analyse	Kryxana plus IANS plus goséréline (%, IC à 95 %)	Placebo plus IANS plus goséréline (%, IC à 95 %)
Analyse complète	N=248	N=247
Taux de réponse objective (TRO)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Taux de bénéfice clinique (TBC)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Patientes avec une maladie mesurable	n=192	n=199
Taux de réponse objective^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Taux de bénéfice clinique^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a TRO: proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle ^b TBC: proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle + (maladie stable ou réponse incomplète/sans progression de la maladie ≥ 24 semaines)		

Les résultats dans le sous-groupe Kryxana plus IANS étaient cohérents à travers les différents sous-groupes d'âge, de l'origine ethnique, du traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ou par hormonothérapies, d'atteinte hépatique et/ou pulmonaire et de métastases uniquement osseuses.

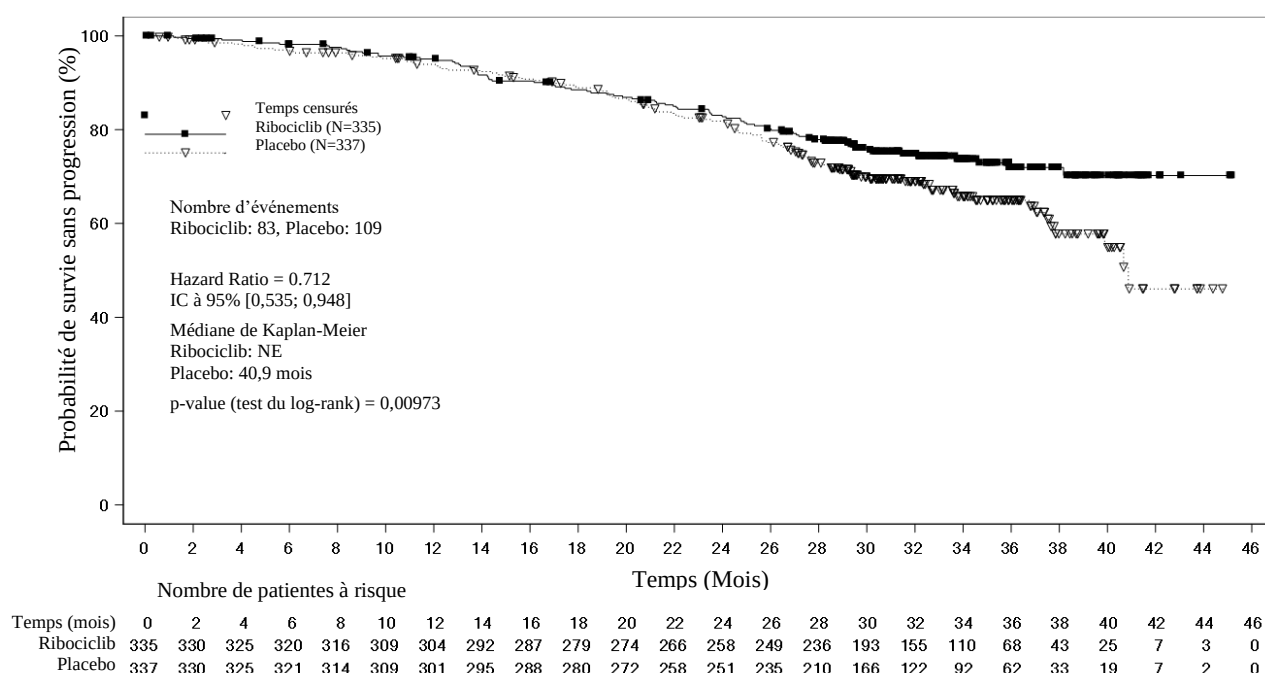
Une mise à jour plus mature des données sur la survie globale (date limite 30 novembre 2018) est présentée dans le tableau 12 et dans les figures 4 et 5.

Lors de la deuxième analyse de la SG, l'étude a atteint son critère d'évaluation secondaire clé, démontrant une amélioration statistiquement significative de la SG.

Tableau 12 MONALEESA-7 - Résultats d'efficacité (SG)

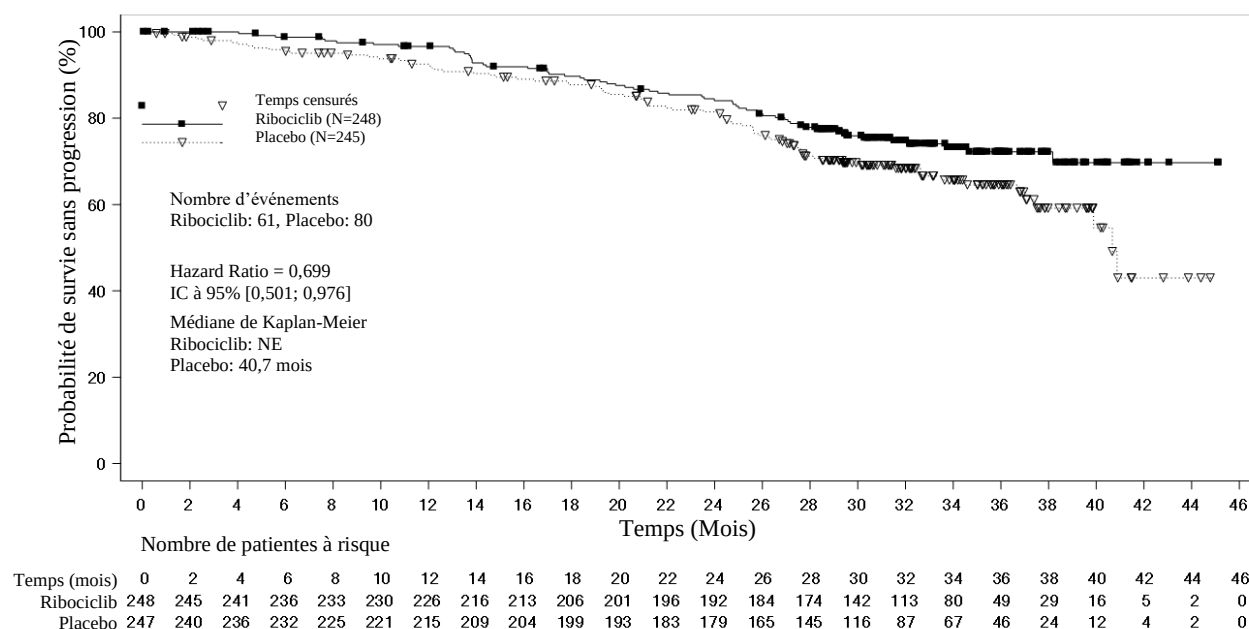
	Analyse actualisée (date limite 30 novembre 2018)	
Survie globale, ensemble de la population de l'étude	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Nombre d'évènements – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
SG médiane [mois] (IC à 95%)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Hazard ratio (IC à 95%)	0,712 (0,535 ; 0,948)	
p-value ^a	0,00973	
Survie globale, sous-groupe IANS	Ribociclib 600 mg n=248	Placebo n=247
Nombre d'évènements – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
SG médiane [mois] (IC à 95%)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Hazard ratio (IC à 95%)	0,699 (0,501 ; 0,976)	
IC=Intervalle de confiance, NE=non estimable, N=nombre de patientes;		
^a la p-value est obtenue à partir du test log-rank unilatéral stratifié en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, de la chimiothérapie antérieure pour la maladie avancée, et de l'hormonothérapie associée via IRT (Interactive Response Technology)		

Figure 4 MONALEESA-7 : Représentation de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG (date limite 30-Nov-2018)



Le test log-rank et le modèle Cox sont stratifiés en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, de la chimiothérapie antérieure pour la maladie avancée, et de l'hormonothérapie associée via IRT (Interactive Response Technology)

Figure 5 MONALEESA-7: Représentation de Kaplan-Meier de l'analyse finale de la SG chez les patientes ayant reçu un IANS (date limite 30-Nov-18)



Le Hazard ratio est basé sur un modèle Cox non stratifié.

De plus, la probabilité de progression ou de décès après une seconde ligne de traitement (SSP2) chez les patientes ayant reçu précédemment du ribociclib dans l'étude était plus faible par rapport aux patientes du bras placebo avec un HR de 0,692 (IC à 95%: 0,548; 0,875) dans l'ensemble de la population de l'étude. La SSP2 médiane était de 32,3 mois (IC à 95%: 27,6; 38,3) dans le bras placebo. Elle n'a pas été atteinte dans le bras ribociclib (IC à 95%: 39,4; NE). Des résultats similaires ont été observés dans le sous-groupe IANS avec un HR de 0,660 (IC à 95%: 0,503; 0,868) et une SSP2

médiane de 32,3 mois (IC à 95%: 26,9; 38,3) dans le bras placebo versus non atteinte dans le bras ribociclib (IC à 95%: 39,4; NE).

Etude CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kryxana a été évalué dans une étude clinique de phase III randomisée selon un ratio de 2:1, en double-aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique chez 726 femmes ménopausées avec un cancer du sein avancé, positif au récepteur hormonal, et HER2-négatif n'ayant reçu aucune ou une seule ligne d'hormonothérapie antérieure, en association avec du fulvestrant *versus* fulvestrant seul.

Les patientes incluses dans cette étude avaient un âge médian de 63 ans (intervalle de 31 à 89 ans). 46,7 % des patientes avaient 65 ans et plus, dont 13,8 % des patientes avaient 75 ans et plus. Les patientes incluses étaient caucasiennes (85,3 %), asiatiques (8,7%) ou noires (0,7 %) et quasiment toutes les patientes (99,7 %) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Les patientes en première et seconde ligne ont été incluses dans cette étude (dont 19,1 % présentaient une maladie métastatique *de novo*). Avant d'être incluses dans l'étude, 42,7 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant, et 13,1 % dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant, alors que 58,5 % avaient reçu une hormonothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant et 1,4 % dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant et 21 % avaient reçu un traitement antérieur par hormonothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein avancé. Dans l'étude F2301, 21,2 % avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse et 60,5 % présentaient des métastases viscérales.

Analyse principale

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint au cours de l'analyse principale réalisée après 361 événements de Survie Sans Progression (SSP) sur la base des critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), évalués par l'investigateur dans la population totale (toutes patientes randomisées, date limite 3 novembre 2017). Le délai médian de suivi au moment de l'analyse primaire de SSP était de 20,4 mois.

Les résultats d'efficacité primaires ont démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP des patientes ayant reçu Kryxana plus fulvestrant comparé aux patientes ayant reçu le placebo plus fulvestrant dans l'ensemble de la population de l'étude (hazard ratio de 0,593, IC à 95 % : 0,480 ; 0,732, p-value test du log-rank stratifié unilatéral $4,1 \times 10^{-7}$), avec une réduction estimée de 41% du risque relatif de progression ou de décès en faveur du bras Kryxana plus fulvestrant.

Les résultats d'efficacité primaires ont été confirmés par une revue centralisée aléatoire d'un sous-groupe de 40% des imageries via une évaluation radiologique centralisée indépendante en aveugle (hazard ratio de 0,492 ; IC à 95% : 0,345 ; 0,703).

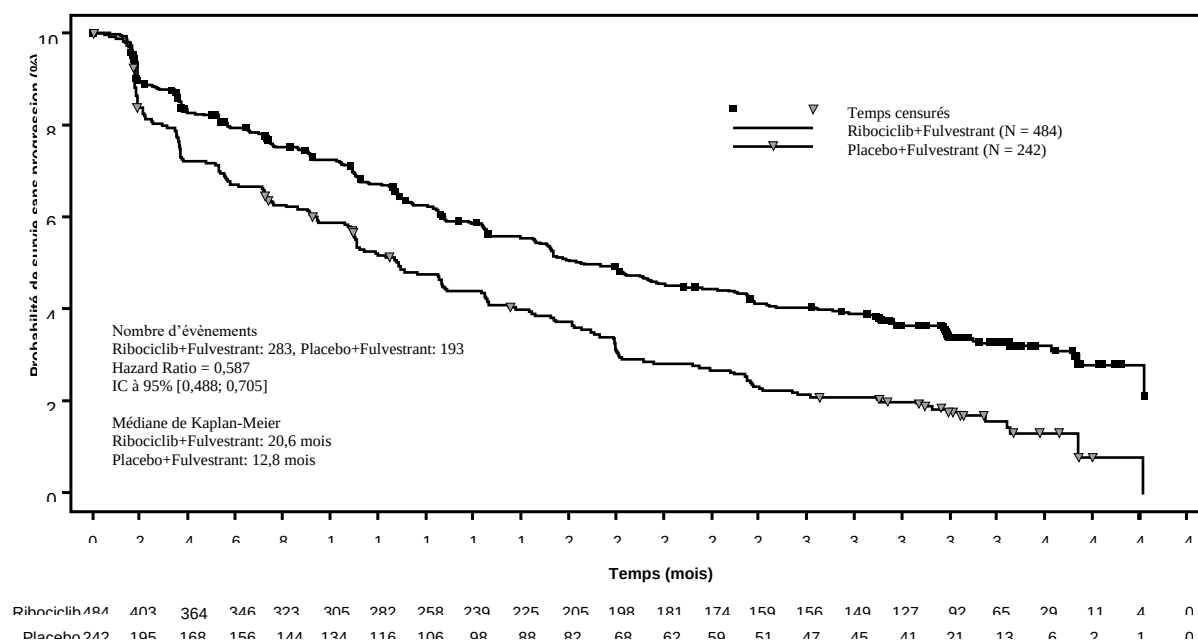
Une mise à jour descriptive de la SSP a été réalisée au moment de la seconde analyse intermédiaire de la SG, et les résultats actualisés de la SSP pour l'ensemble de la population et les sous-groupes basés sur un traitement antérieur par hormonothérapie sont résumés dans le tableau 13 et la représentation de Kaplan-Meier est présentée en figure 6.

Tableau 13 MONALEESA-3 (F2301) - Résultats de la SSP mis à jour basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 3 juin 2019)

	Kryxana plus fulvestrant N=484	Placebo plus fulvestrant N=242
Survie sans progression dans l'ensemble de la population de l'étude		
Nombre d'évènements - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,587 (0,488; 0,705)	
Sous-groupe de 1^{ère} ligne^a	Kryxana plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=128
Nombre d'évènements - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,546 (0,415; 0,718)	
Sous-groupe de 2^{nde} ligne ou en rechute précoce^b	Kryxana plus fulvestrant n=237	Placebo plus fulvestrant n=109
Nombre d'évènements - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SSP médiane [mois] (IC à 95 %)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,571 (0,443; 0,737)	

IC=intervalle de confiance
^a patientes atteintes d'un cancer du sein avancé *de novo* n'ayant pas reçu de traitement antérieur par hormonothérapie et patientes ayant rechuté après les 12 mois suivant la fin du traitement (néo-)adjuvant par hormonothérapie.
^b patientes ayant rechuté pendant le traitement adjuvant ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement (néo-)adjuvant par hormonothérapie et patientes dont la maladie a progressé après une première ligne d'hormonothérapie adaptée à un stade avancé.

Figure 6 MONALEESA-3 (F2301) - Représentation de Kaplan-Meier de la SSP basée sur l'évaluation par l'investigateur (ensemble complet d'analyse) (date limite 3 juin 2019)



Les résultats d'efficacité pour le taux de réponse objective (TRO) et le taux de bénéfice clinique (TBC) issus de l'évaluation par l'investigateur sur la base des critères RECIST v1.1 sont fournis dans le Tableau 14

Tableau 14 MONALEESA-3 - Résultats d'efficacité (TRO, TBC) basés sur l'évaluation de l'investigateur (date limite 3 novembre 2017)

Analyse	Kryxana plus fulvestrant (%, IC à 95 %)	Placebo plus fulvestrant (%, IC à 95 %)
Analyse complète	N=484	N=242
Taux de réponse objective (TRO)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Taux de bénéfice clinique (TBC)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Patientes avec une maladie mesurable	n=379	n=181
Taux de réponse objective^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Taux de bénéfice clinique^b	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
^a TRO: proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle ^b TBC: proportion de patientes avec réponse complète + réponse partielle + (maladie stable ou réponse incomplète/sans progression de la maladie ≥ 24 semaines)		

Les hazard ratios basés sur l'analyse des sous-groupes pré-spécifiés des patientes traitées par Kryxana plus fulvestrant ont montré un bénéfice cohérent à travers les sous-groupes selon l'âge, le traitement antérieur (précoce ou avancé), la chimiothérapie antérieure reçue dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante/néoadjuvante ou l'hormonothérapie antérieure, une atteinte hépatique et/ou pulmonaire et une atteinte métastatique uniquement osseuse.

Analyse de la SG

Lors de la seconde analyse de la SG, le critère d'évaluation secondaire de l'étude était atteint, démontrant une amélioration statistiquement significative de la SG.

Les résultats de cette analyse finale de la SG sur l'ensemble de la population de l'étude et l'analyse des sous-groupes sont présentés dans le tableau 15 et la figure 7.

Tableau 15 MONALEESA-3 (F2301) - Résultats d'efficacité (SG) (date limite 3 juin 2019)

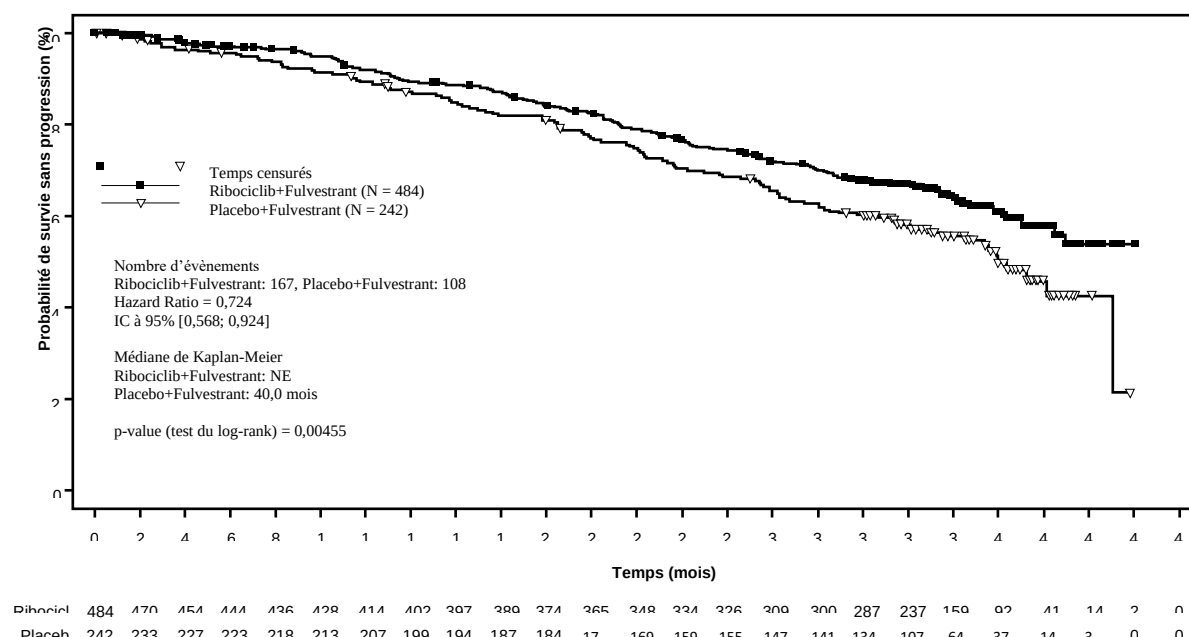
	Kryxana plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Ensemble de la population de l'étude	N=484	N=242
Nombre d'événements - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
Médiane de la SG [mois] (IC à 95%)	NE (NE; NE)	40 (37; NE)
HR (IC à 95%) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p-value ^b	0,00455	
Sous-groupe de 1^{ère} ligne	n=237	n=128
Nombre d'événements - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (IC à 95%) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Sous-groupe de 2^{nde} ligne ou en rechute précoce	n=237	n=109
Nombre d'événements- n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (IC à 95%) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

NE = Non estimable

^a Le hazard ratio est obtenu à partir du modèle Cox PH stratifié en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, d'un traitement antérieur par hormonothérapie.

^b La p-value unilatérale est obtenue à partir du test log-rank stratifié en fonction des métastases pulmonaires et/ou hépatiques, d'un traitement antérieur par hormonothérapie via IRT (Interactive Response Technology). La p-value est unilatérale et est comparée à un seuil de 0,01129 déterminé par la fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pour un seuil de signification total de 0,025.

Figure 7 MONALEESA-3 (F2301) - Représentation de Kaplan-Meier de la SG (ensemble complet d'analyse) (date limite 3 juin 2019)



Le test du log-rank et le modèle de Cox sont stratifiés en fonction de la présence de métastases pulmonaires et/ou hépatiques, d'une chimiothérapie antérieure pour un stade avancé de la maladie, et d'une hormonothérapie associée via IRT (Interactive Response Technology).

Le temps jusqu'à progression vers une nouvelle ligne de traitement ou décès (SSP2) chez les patientes du bras Kryxana était supérieur à celui des patientes du bras placebo (HR : 0,670 [IC à 95% : 0,542; 0,830] pour l'ensemble de la population de l'étude. La médiane de la SSP2 était de 39,8 mois (IC à 95% : 32,5; NE) pour le bras Kryxana et 29,4 mois (IC à 95% : 24,1; 33,1) pour le bras placebo.

Patients âgés

Chez toutes les patientes ayant reçu Kryxana dans les études MONALEESA-2 et MONALEESA-3, une proportion représentative de patientes étaient âgées de ≥ 65 ans et de ≥ 75 ans (voir rubrique 5.1). Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité de Kryxana n'a été observée entre ces patientes et les patientes plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Patients avec une insuffisance rénale

Dans les trois études pivotales (MONALEESA-2, MONALEESA-3 et MONALEESA-7), 510 (53,8%) patientes avec une fonction rénale normale, 341 (36%) patientes avec une insuffisance rénale légère et 97 (10,2%) patientes avec une insuffisance rénale modérée ont été traitées par ribociclib. Aucune patiente atteinte d'une insuffisance rénale sévère n'a été incluse. Les résultats de la PFS étaient cohérents entre les patientes avec une insuffisance rénale légère et modérée ayant reçu ribociclib à la dose initiale de 600 mg et celles dont la fonction rénale était normale. Le profil de sécurité était généralement cohérent parmi les cohortes rénales (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kryxana dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du ribociclib a été étudiée chez des patients ayant un cancer avancé ayant reçu des doses orales quotidiennes de 50 mg à 1 200 mg. Les sujets sains recevaient des doses orales uniques comprises entre 400 mg et 600 mg ou des doses quotidiennes répétées (8 jours) de 400 mg.

Absorption

La biodisponibilité absolue du ribociclib n'est pas connue.

La $C_{\max}$ a été atteinte entre 1 et 4 heures ($T_{\max}$) après une administration orale du ribociclib. Dans l'intervalle de doses testées (50 à 1 200 mg), l'exposition ($C_{\max}$ et AUC) au ribociclib augmente de manière légèrement sur-proportionnelle par rapport à la dose. L'état d'équilibre est généralement atteint au bout de 8 jours suivant une administration quotidienne répétée et le ribociclib s'accumule selon un ratio d'accumulation moyen géométrique de 2,51 (intervalle : 0,97 à 6,40).

Effet de la nourriture

L'administration orale d'une dose unique de 600 mg de ribociclib sous forme de comprimés pelliculés avec un repas riche en graisse et en calories n'a pas eu d'effet sur la vitesse et le degré d'absorption du ribociclib par rapport à un état de jeûne.

Distribution

La liaison du ribociclib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* était d'environ 70 % et indépendante de la concentration (10 à 10 000 ng/ml). Le ribociclib était distribué de manière égale entre les globules rouges et le plasma avec un rapport moyen sang/plasma *in vivo* de 1,04. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) était de 1 090 L selon l'analyse de pharmacocinétique de population.

Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* indiquaient que le ribociclib est principalement éliminé par le foie, principalement par le CYP3A4 chez l'homme. Après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg de [^{14}C] ribociclib chez l'homme, les principales voies métaboliques du ribociclib impliquaient une oxydation (désalkylation, la C et/ou N-oxygénation, l'oxydation (-2H)) et des combinaisons de celles-ci. Les conjugués de phase II des métabolites de phase I du ribociclib étaient notamment la N-acétylation, la sulfatation, la conjugaison de cystéines, la glycosylation et la glucuronidation. Le ribociclib était la principale entité circulante dans le plasma dérivée du médicament. Les principaux métabolites circulants étaient notamment le métabolite M13 (CCI284, N-hydroxylation), M4 (LEQ803, N-déméthylation) et M1 (glucuronide secondaire). L'activité clinique (pharmacologique et tolérance) du ribociclib était principalement imputable à la molécule mère, avec une contribution négligeable des métabolites circulants.

Le ribociclib est largement métabolisé sous forme inchangée représentant 17,3 % et 12,1 % de la dose dans les fèces et l'urine, respectivement. Le métabolite LEQ803 était un métabolite significatif dans les excréments et représentait environ 13,9 % et 3,74 % de la dose administrée dans les fèces et l'urine, respectivement. De nombreux autres métabolites ont été détectés aussi bien dans les fèces que dans l'urine en quantités minimales ($\leq 2,78$ % de la dose administrée).

Élimination

La moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique effective (d'après le taux d'accumulation) était de 32,0 heures (CV 63 %) et la moyenne géométrique de la clairance orale apparente (CL/F) était de 25,5 l/h (CV 66 %) à l'état d'équilibre à 600 mg chez des patients atteints de cancer avancé. La moyenne géométrique de la demi-vie terminale plasmatique apparente ($T_{1/2}$) du ribociclib était comprise entre 29,7 et 54,7 heures et la moyenne géométrique CL/F du ribociclib était comprise entre 39,9 et 77,5 l/h à 600 mg parmi les études sur des sujets sains.

Le ribociclib et ses métabolites sont éliminés principalement par les fèces, et dans une moindre mesure par la voie rénale. Chez 6 sujets sains de sexe masculin, après une dose orale unique de [^{14}C] ribociclib, 91,7 % de la dose radioactive totale administrée étaient récupérées sous 22 jours ; les fèces étaient la principale voie d'excrétion (69,1 %), avec 22,6 % de la dose récupérée dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'intervalle de doses de 50 à 1 200 mg, l'exposition ($C_{\max}$ et AUC) au ribociclib augmente de manière légèrement sur-proportionnelle par rapport à la dose aussi bien après une dose unique qu'après des doses répétées. Cette analyse est limitée par la petite taille de l'échantillon pour la plupart des cohortes de dose avec une majorité des données provenant de la cohorte de dose 600 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du ribociclib a été étudié dans une étude d'insuffisance rénale qui comprenait 14 sujets sains avec une fonction rénale normale (Débit de Filtration Glomérulaire absolu [DFGa] ≥ 90 ml/min), 8 sujets avec une insuffisance rénale légère (DFGa 60 à < 90 ml/min), 6 sujets avec une insuffisance rénale modérée (DFGa 30 à < 60 ml/min), 7 sujets avec une insuffisance rénale sévère (DFGa 15 à < 30 ml/min) et 3 sujets avec une insuffisance rénale terminale (IRT) (DFGa < 15 ml/min) à une dose unique de ribociclib de 400 mg.

L' AUC_{inf} a augmenté de 1,6 fois, 1,9 fois et 2,7 fois, et la $C_{\max}$ de 1,8 fois, 1,8 fois et 2,3 fois chez les sujets avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à l'exposition chez les sujets avec une fonction rénale normale. Etant donné que les études d'efficacité et de sécurité de ribociclib ont inclus une forte proportion de patientes atteintes d'insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.1), les données des sujets avec une insuffisance rénale modérée ou sévère dans l'étude sur l'insuffisance rénale ont été également comparées aux données regroupées pour les sujets avec une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère. Par rapport aux données regroupées pour les sujets avec une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère, l' AUC_{inf} a augmenté de 1,6 fois et de 2,2 fois et la $C_{\max}$ a augmenté de 1,5 fois et de 1,9 fois respectivement chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée et sévère. La différence n'a pas été calculée pour les sujets ayant une IRT en raison du faible nombre de sujets, mais les résultats indiquent une augmentation similaire ou un peu plus importante de l'exposition au ribociclib comparativement aux sujets atteints d'insuffisance rénale sévère.

L'effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de ribociclib a également été évalué chez les patientes atteintes de cancer incluses dans les études d'efficacité et de sécurité pour lesquelles les patientes recevaient une dose initiale de 600 mg (voir rubrique 5.1). Dans une analyse de sous-groupe des données pharmacocinétiques provenant d'études menées chez les patientes atteintes de cancer après l'administration orale de 600 mg de ribociclib en une seule dose ou en doses répétées, l' AUC_{inf} et la $C_{\max}$ de ribociclib chez les patientes avec une insuffisance rénale légère ($n=57$) ou modérée ($n=14$) étaient comparables à l' AUC_{inf} et la $C_{\max}$ chez les patientes avec une fonction rénale normale ($n=86$), ce qui suggère l'absence d'effet cliniquement significatif d'une insuffisance légère ou modérée sur l'exposition au ribociclib.

Insuffisance hépatique

D'après l'étude de pharmacocinétique chez des sujets non atteints de cancer avec une insuffisance hépatique, une insuffisance hépatique légère n'avait pas d'effet sur l'exposition au ribociclib (voir rubrique 4.2). L'exposition moyenne au ribociclib était augmentée de moins de 2 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (rapport de moyenne géométrique [RMG] : 1,44 pour $C_{\max}$; 1,28 pour AUC_{inf}) et sévère (RMG : 1,32 pour $C_{\max}$; 1,29 pour AUC_{inf}) (voir rubrique 4.2).

D'après une analyse de pharmacocinétique de population qui a inclus 160 patientes atteintes de cancer du sein avec une fonction hépatique normale et 47 patientes avec une insuffisance hépatique légère, l'insuffisance hépatique légère n'avait pas d'effet sur l'exposition au ribociclib, étant davantage les

résultats de l'étude dédiée à l'insuffisance hépatique. Le ribociclib n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et d'une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Effet de l'âge, du poids, du sexe et de l'origine ethnique

L'analyse de pharmacocinétique de population a montré l'absence d'effets cliniquement pertinents de l'âge, du poids corporel ou du sexe sur l'exposition systémique au ribociclib qui nécessiteraient un ajustement posologique. Les données sur les différences de pharmacocinétique dues à l'origine ethnique sont trop limitées pour tirer des conclusions.

Données d'interaction *in vitro*

Effet du ribociclib sur les enzymes cytochrome P450

In vitro, le ribociclib était un inhibiteur réversible du CYP1A2, du CYP2E1 et du CYP3A4/5 et un inhibiteur du CYP3A4/5 dépendant du temps, aux concentrations cliniquement pertinentes. Les évaluations *in vitro* ont montré que ribociclib a un potentiel d'inhibition nul des activités de CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 aux concentrations cliniquement pertinentes. Ribociclib a un potentiel d'inhibition nul dépendant du temps du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP2D6.

Les données *in vitro* indiquent que ribociclib présente un potentiel d'induction nul des enzymes de l'UGT ou des enzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 via PXR. Par conséquent, il est peu probable que Kryxana affecte les substrats de ces enzymes. Les données *in vitro* ne sont pas suffisantes pour exclure le potentiel de ribociclib d'induire le CYP2B6 via CAR.

Effet des transporteurs sur ribociclib

In vitro, le ribociclib est un substrat du P-gp, mais en se basant sur les données du bilan de masse, il est peu probable que l'inhibition du P-gp et du BCRP affecte l'exposition de ribociclib à des doses thérapeutiques. *In vitro*, ribociclib n'est pas le substrat des transporteurs en charge de l'absorption hépatique OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1.

Effet du ribociclib sur les transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que ribociclib a un potentiel d'inhibition des activités des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP. *In vitro*, ribociclib n'inhibait pas OAT1, OAT3 ou MRP2 à des concentrations cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

Les études de sécurité cardiaque *in vivo* chez le chien ont démontré un allongement de l'intervalle QT lié à la dose et à la concentration correspondant à l'exposition attendue chez les patientes recevant la dose recommandée de 600 mg. Il existe également un potentiel d'induction de survenue de contractions ventriculaires prématurées (CVP) à des expositions élevées (environ 5 fois la C_{max} clinique anticipée).

Toxicité de doses répétées

Les études de toxicité de doses répétées (selon le schéma de traitement 3 semaines avec médicament/1 semaine sans) allant jusqu'à une durée maximale de 27 semaines chez le rat et jusqu'à une durée maximale de 39 semaines chez le chien ont démontré que le système hépatobiliaire (modifications prolifératives, cholestase, calculs vésiculaires de type granuleux, et bile épaissie) était le principal organe cible de la toxicité du ribociclib. Les organes cibles associés à l'action pharmacologique du ribociclib dans les études de doses répétées sont notamment la moelle osseuse (hypocellularité), le système lymphoïde (déplétion lymphoïde), la muqueuse intestinale (atrophie), la peau (atrophie), l'os (formation osseuse diminuée), le rein (dégénérescence et régénération simultanée des cellules épithéliales tubulaires) et les testicules (atrophie). Mis à part les modifications atrophiques observées au niveau des testicules qui montraient une tendance à la réversibilité, toutes les autres

modifications étaient complètement réversibles après une période de 4 semaines sans traitement. L'exposition au ribociclib chez les animaux dans les études de toxicité était généralement inférieure ou égale à celle observée chez les patients recevant des doses multiples de 600 mg/jour (d'après l'aire sous la courbe).

Reprotoxicité/fertilité

Le ribociclib présentait une fœtotoxicité et une tératogénicité à des doses qui n'entraînaient pas de toxicité maternelle chez les rates ou les lapines. Après une exposition prénatale, une augmentation de l'incidence de la perte post-implantation et une réduction du poids fœtal ont été observées chez les rats, et le ribociclib était tératogène chez les lapines à des expositions inférieures à 1,5 fois l'exposition chez l'Homme, respectivement, à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour, selon l'AUC.

Chez les rates, des diminutions du poids du fœtus ont été notées, accompagnées de modifications squelettiques considérées comme transitoires et/ou liées aux poids moindres des fœtus. Chez les lapines, des effets indésirables sur le développement embryo-fœtal ont été mis en évidence par les incidences accrues d'anomalies fœtales (malformations et variants externes, viscéraux et squelettiques) et la croissance fœtale (poids des fœtus plus faibles). Ces observations comprenaient des lobes pulmonaires petits ou réduits ; un vaisseau supplémentaire sur l'arc aortique ; une hernie diaphragmatique ; l'absence de lobe accessoire ou des lobes pulmonaires (partiellement) fusionnés ; un lobe pulmonaire accessoire petit ou réduit (30 et 60 mg/kg), des treizièmes côtes supplémentaires ou rudimentaires ; une absence d'os hyoïde ; un nombre réduit de phalanges dans le pouce. Il n'a pas été observé de mortalité embryofœtale.

Dans une étude sur la fertilité des rates, le ribociclib n'a pas affecté la fonction reproductive, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce à toutes les doses jusqu'à 300 mg/kg/jour (ce qui équivaut à une exposition plus faible ou égale à l'exposition clinique des patientes à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour selon l'AUC).

Le ribociclib n'a pas été évalué dans des études sur la fertilité masculine. Toutefois, des changements atrophiques des testicules ont été rapportés dans des études de toxicité menées chez le rat et le chien à des expositions inférieures ou égales à l'exposition chez l'Homme à la dose maximale journalière recommandée de 600 mg/jour selon l'AUC. Ces effets peuvent être reliés aux effets antiprolifératifs directs sur les cellules germinales testiculaires provoquant l'atrophie des tubules séminifères.

Le ribociclib et ses métabolites passaient facilement dans le lait des rates. L'exposition au ribociclib était plus élevée dans le lait que dans le plasma.

Génotoxicité

Les études de génotoxicité dans des systèmes bactériens *in vitro* et des systèmes mammaliens *in vitro* et *in vivo* avec et sans activation métabolique n'ont pas fourni de données probantes pour un potentiel génotoxique du ribociclib.

Carcinogénèse

La carcinogénicité du ribociclib a été évaluée dans une étude de 2 ans chez le rat.

L'administration orale de ribociclib pendant 2 ans a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs épithéliales de l'endomètre et une hyperplasie glandulaire et squameuse de l'utérus/col de l'utérus des rats femelles à une dose ≥ 300 mg/kg/jour ainsi qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs folliculaires des glandes thyroïdiennes des rats mâles à une dose ≥ 50 mg/kg/jour. L'exposition moyenne à l'état d'équilibre (AUC_{0-24h}) chez les rats femelles et mâles pour lesquels des modifications néoplasiques ont été observées était respectivement 1,2 et 1,4 fois supérieure à celle obtenue chez les patients à la dose recommandée de 600 mg/jour. L'exposition moyenne à l'état d'équilibre (AUC_{0-24h}) chez les rats femelles et mâles pour lesquels des modifications néoplasiques ont été observées était respectivement 2,2 et 2,5 fois supérieure à celle obtenue chez les patients à la dose

de 400 mg/jour.

D'autres modifications prolifératives non-néoplasiques ont consisté en une augmentation des foyers hépatiques altérés (basophiles et cellules claires) et en une hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires (Leydig) chez les rats mâles à des doses ≥ 5 mg/kg/jour et ≥ 50 mg/kg/jour, respectivement.

Les effets sur l'utérus/col de l'utérus et sur les cellules interstitielles testiculaires (Leydig) peuvent être liées à une hypoprolactinémie prolongée secondaire à l'inhibition par CDK4 de la fonction des cellules lactotrophes dans l'hypophyse, altérant l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Les mécanismes potentiels des observations thyroïdiennes chez les mâles comprennent l'induction d'une enzyme microsomale spécifique aux rongeurs dans le foie et/ou un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testico-thyroïde secondaire à une hypoprolactinémie persistante ciblée.

Toute augmentation potentielle du rapport oestrogène/progestérone chez l'Homme par ce mécanisme serait compensée par une action inhibitrice d'un traitement anti-oestrogène concomitant sur la synthèse des oestrogènes puisque chez l'Homme, Kryxana est indiqué en association avec des agents hypo-oestrogéniques.

Compte tenu des différences importantes entre les rongeurs et l'Homme en ce qui concerne la synthèse et le rôle de la prolactine, ce mode d'action ne devrait pas avoir de conséquences chez l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Crospovidone de type A
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Lécithine de soja (E322)
Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé)
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PCTFE (polyvinylchlorure/polychlorotrifluoroéthylène) ou PA/alu/PVC (polyamide/aluminium/polyvinylchlorure) contenant 14 ou 21 comprimés pelliculés.

Conditionnements unitaires contenant 21, 42 ou 63 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 63 (3 boîtes de 21), 126 (3 boîtes de 42) ou 189 (3 boîtes de 63) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Overseas Investments AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel, Suisse

Fabricant

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovénie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1221/001-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 août 2017 (UE)

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20 Juillet 2022.

Liste I – Uniquement sur ordonnance.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kryxana 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém succinato de ribociclib, equivalente a 200 mg de ribociclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 0,344 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

De cor violeta acinzentado claro, sem ranhura, redondo, com bordos biselados curvos (diâmetro aproximado: 11,1 mm), com gravação “RIC” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kryxana é indicado para o tratamento de mulheres com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor hormonal (HR)-positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo em associação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant como terapêutica inicial de base endócrina, ou em mulheres que receberam terapêutica endócrina prévia.

Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Kryxana deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de tratamentos anticancerígenos.

Posologia

A dose recomendada é de 600 mg (três comprimidos revestidos por película de 200 mg) de ribociclib uma vez por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento, perfazendo um ciclo completo de 28 dias. O tratamento deve ser mantido enquanto o doente tiver benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Kryxana deve ser utilizado com 2,5 mg de letrozol ou outro inibidor da aromatase ou com 500 mg de fulvestrant.

Quando Kryxana é utilizado em associação com um inibidor da aromatase, o inibidor da aromatase deve ser tomado por via oral uma vez por dia continuamente ao longo do ciclo de 28 dias. Para mais informação consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do inibidor da aromatase.

Quando Kryxana é utilizado em associação com fulvestrant, o fulvestrant é administrado por via

intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês daí em diante. Para mais informação consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de fulvestrant.

O tratamento de mulheres pré- e peri-menopáusicas com as associações aprovadas para Kryxana deve também incluir um agonista LHRH de acordo com a prática clínica local.

Kryxana pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a tomar a sua dose aproximadamente sempre à mesma hora do dia, preferencialmente de manhã. Se o doente vomitar depois de tomar a dose ou se esqueceu de tomar uma dose, não deve tomar uma dose adicional nesse dia. A dose seguinte programada deve ser tomada à hora habitual.

Modificações de dose

A gestão de reações adversas graves ou intoleráveis (RA) pode necessitar de interrupção, redução ou descontinuação temporária de Kryxana. Se for necessária redução de dose, as normas orientadoras para redução estão incluídas na Tabela 1.

Tabela 1 Diretrizes recomendadas para modificação de dose

	Kryxana	
	Dose	Número de comprimidos de 200 mg
Dose inicial	600 mg/dia	3
Primeira redução de dose	400 mg/dia	2
Segunda redução de dose	200 mg*/dia	1
* Se for necessária redução abaixo de 200 mg/dia, o tratamento deve ser definitivamente descontinuado.		

As Tabelas 2, 3, 4, 5 e 6 resumem as recomendações de interrupção, redução ou descontinuação de Kryxana na gestão de RA específicas. A avaliação clínica do médico assistente deve ser a base do plano de gestão para cada doente com base na avaliação do benefício/risco individual (ver secção 4.4).

Deve ser realizado hemograma completo antes do início de tratamento. Após iniciar o tratamento com Kryxana deve ser realizado hemograma completo de 2 em 2 semanas durante os 2 primeiros ciclos, no princípio de cada um dos 4 ciclos seguintes, posteriormente conforme clinicamente indicado.

Tabela 2 Diretrizes para gestão e modificação da dose – Neutropenia

	Grau 1 ou 2* (ANC 1000/mm ³ - ≤LIN)	Grau 3* (ANC 500 - <1000/mm ³)	Grau 3* neutropenia febril**	Grau 4* (ANC <500/mm ³)
Neutropenia	Não é necessário ajuste de dose	Interromper a dose até recuperação para grau ≤2. Reiniciar Kryxana com o mesmo nível de dose. Se ocorrer toxicidade de Grau 3: interromper a dose até recuperação para grau ≤2, depois reiniciar Kryxana e reduzir 1 nível de dose.	Interromper a dose até recuperação para grau ≤2. Reiniciar Kryxana e reduzir 1 nível de dose.	Interromper a dose até recuperação para grau ≤2. Reiniciar Kryxana e reduzir 1 nível de dose.
* Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (CTCAE= <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) ** Neutropenia de Grau 3 apenas com febre>38,3°C (ou acima de 38°C por mais de uma hora e/ou infecção concomitante) ANC = número absoluto de neutrófilos; LIN = limite inferior do normal				

Devem ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento com Kryxana. Após iniciar o tratamento os testes de função hepática devem ser realizados de 2 em 2 semanas durante os 2 primeiros ciclos, no início de cada um dos 4 ciclos seguintes, posteriormente conforme clinicamente indicado. Se forem observadas anomalias de grau ≥2 recomenda-se monitorização mais frequente.

Tabela 3 Gestão e modificação de dose – Toxicidade hepatobiliar

	Grau 1* (> LSN – 3 x LSN)	Grau 2* (>3 a 5 x LSN)	Grau 3* (>5 a 20 x LSN)	Grau 4* (>20 x LSN)
Elevações da AST e/ou ALT face ao valor inicial**, sem aumento da bilirrubina total mais de 2 x LSN	Não é necessário ajuste de dose.	Valor inicial grau <2: Interromper a dose até recuperação para ≤ grau antes do início do tratamento, depois reiniciar Kryxana com o mesmo nível de dose. Se voltar a ocorrer grau 2, reiniciar Kryxana com o nível de dose mais baixo seguinte.	Interromper a dose de Kryxana até recuperação para ≤ grau de antes do início do tratamento, depois reiniciar com o nível de dose mais baixo seguinte. Se voltar a ocorrer grau 3, descontinuar Kryxana.	Descontinuar Kryxana.
		Valor inicial em grau = 2: Não interromper a dose.		

As elevações combinadas nas AST e/ou ALT juntamente com aumento da bilirrubina total, na ausência de colestase	Se os doentes desenvolverem ALT e/ou AST >3x LSN juntamente com bilirrubina total >2x LSN independentemente do grau antes do início do tratamento, descontinuar Kryxana.
* Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) ** Valor inicial = antes do início do tratamento LSN = limite superior do normal	

Deve realizar-se ECG antes de iniciar o tratamento. Após iniciar o tratamento com Kryxana, deve ser repetido ECG aproximadamente no dia 14 do primeiro ciclo e no início do segundo ciclo, depois conforme clinicamente indicado. Em caso de prolongamento de QTcF durante o tratamento, recomenda-se a realização mais frequente de ECG.

Tabela 4 Modificação da dose e gestão – Prolongamento de QT

ECG com QTcF >480 msec	4. A dose deve ser interrompida. 5. Se o prolongamento de QTcF voltar para <481 msec, reiniciar tratamento com o nível de dose mais baixo seguinte. 6. Se QTcF ≥481 msec regressar, interromper o tratamento até QTcF voltar para <481 msec e depois reiniciar Kryxana com o nível de dose mais baixo seguinte.
ECGs com QTcF >500 msec	Se o QTcF for maior do que 500 msec, interromper Kryxana até QTcF ser <481 msec depois reiniciar Kryxana no nível de dose mais baixo seguinte. Se o prolongamento do intervalo QTcF for superior a 500 msec ou se ocorrer alteração face ao valor inicial maior do que 60 msec associada a <i>torsade de pointes</i> ou taquicardia ventricular polimórfica ou sinais/sintomas de arritmia grave, descontinuar definitivamente Kryxana.

Tabela 5 Modificação de dose e gestão – DPI/pneumonite

	Grau 1* (assintomática)	Grau 2* (sintomática)	Grau 3 ou 4* (grave)
DPI/pneumonite	Não é necessário ajuste de dose. Iniciar terapêutica médica adequada e monitorizar conforme clinicamente indicado.	Interrupção de dose até recuperação para grau ≤1, depois reiniciar Kryxana com o nível de dose mais baixo seguinte**.	Descontinuar Kryxana
* Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) **Deve realizar-se uma avaliação individualizada do benefício-risco quando se considerar reiniciar Kryxana DPI = doença pulmonar intersticial			

Tabela 6 Modificação de dose e gestão – Outras toxicidades*

Outras toxicidades	Grau 1 ou 2**	Grau 3**	Grau 4**
	Não é necessário ajuste de dose. Iniciar terapêutica médica adequada e monitorizar conforme clinicamente indicado.	Interrupção de dose até recuperação para grau ≤ 1 , depois reiniciar Kryxana com o mesmo nível de dose. Se repetir Grau 3, reiniciar Kryxana com o nível de dose mais baixo seguinte.	Descontinuar Kryxana.
* Excluindo neutropenia, hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e DPI/pneumonite. ** Classificação de acordo com a versão 4.03 de CTCAE (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)			

Consulte o RCM do inibidor da aromatase, fulvestrant ou agonista LHRH em coadministração para instruções de modificação de dose e outra informação de segurança relevante em caso de toxicidade.

Modificação de dose para utilização de Kryxana com inibidores potentes da CYP3A4

A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 deve ser evitada e deve ser considerado um medicamento concomitante alternativo com menor potencial de inibição da CYP3A4. Se os doentes tiverem de receber um inibidor potente da CYP3A4 concomitantemente com ribociclib, a dose de Kryxana deve ser reduzida para 400 mg uma vez por dia (ver secção 4.5).

Em doentes que tenham tido a dose reduzida para 400 mg de ribociclib por dia e em que o início da coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não possa ser evitado, a dose deve ainda ser reduzida para 200 mg.

Em doentes que tenham tido a dose reduzida para 200 mg de ribociclib por dia e em que o início da coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não possa ser evitado, o tratamento com Kryxana deve ser interrompido.

Devido à variabilidade entre doentes, os ajustes de dose recomendados podem não ser ótimos para todos os doentes, pelo que se recomenda uma monitorização cuidadosa dos sinais de toxicidade. Se o inibidor potente for descontinuado, a dose de Kryxana deve ser alterada para a dose utilizada antes do início do inibidor potente da CYP3A4 após pelo menos 5 semividas do inibidor potente da CYP3A4 (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se uma dose inicial de 200 mg em doentes com compromisso renal grave. Kryxana não foi estudado em doentes com cancro da mama com compromisso renal grave (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child-Pugh* classe A). Doentes com compromisso hepático moderado (*Child-Pugh* classe B) e compromisso hepático grave (*Child-Pugh* classe C) podem ter aumento (inferior a 2 vezes) de exposição a ribociclib e a dose inicial de 400 mg de Kryxana uma vez por dia é recomendada (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Kryxana em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Modo de administração

Kryxana deve ser tomado por via oral uma vez por dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de serem ingeridos. Nenhum comprimido deve ser ingerido se estiver partido, rachado ou se não estiver intacto.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a amendoim, soja ou qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença visceral crítica

A eficácia e a segurança de ribociclib não foram estudadas em doentes com doença visceral crítica.

Neutropenia

Com base na gravidade da neutropenia, o tratamento com Kryxana pode ter de ser interrompido, reduzido ou descontinuado conforme descrito na Tabela 2 (ver secções 4.2 e 4.8).

Toxicidade hepatobiliar

Devem ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento com Kryxana. Após iniciar o tratamento, a função hepática deve ser monitorizada (ver secções 4.2 e 4.8).

Com base na gravidade da elevação das transaminases, o tratamento com Kryxana pode ter de ser interrompido, reduzido ou descontinuado conforme descrito na Tabela 3 (ver secções 4.2 e 4.8). Não foram estabelecidas recomendações para doentes com elevações da AST/ALT Grau ≥ 3 antes do início do tratamento.

Prolongamento do intervalo QT

No estudo E2301 (MONALEESA-7), observou-se um prolongamento do intervalo QTcF de >60 msec face ao inicial em 14/87 (16,1%) dos doentes a receber Kryxana em associação com tamoxifeno e em 18/245 (7,3%) dos doentes a receber Kryxana com um inibidor da aromatase não esteroide (IANE). Não é recomendada a utilização de Kryxana em associação com tamoxifeno (ver secções 4.8 e 5.1).

Deve ser realizado ECG antes do início do tratamento. O tratamento com Kryxana deve ser iniciado apenas em doentes com valores QTcF inferiores a 450 msec. Deve ser repetido ECG aproximadamente no dia 14 do primeiro ciclo e no início do segundo ciclo, depois conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8).

Deve ser realizada monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos (incluindo potássio, cálcio, fósforo e magnésio) antes de iniciar o tratamento, no princípio dos primeiros 6 ciclos e depois conforme clinicamente indicado. Qualquer alteração deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Kryxana e durante o tratamento com Kryxana.

A utilização de Kryxana deve ser evitada em doentes que já tenham ou estejam em risco de desenvolver prolongamento do intervalo QTc. Incluindo doentes:

- com síndrome do QT longo;
- com doença cardíaca significativa ou não controlada, incluindo enfarte recente do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias;
- com alterações eletrolíticas.

A utilização de Kryxana com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc e/ou inibidores potentes da CYP3A4 devem ser evitados uma vez que podem conduzir a um prolongamento do intervalo QTcF clinicamente significativo (ver secções 4.2, 4.5 e 5.1). Se o tratamento com inibidor potente da CYP3A4 não puder ser evitado, a dose deve ser reduzida para 400 mg uma vez por dia (ver secções 4.2 e 4.5).

Com base no prolongamento do intervalo QT observado durante o tratamento, o tratamento com Kryxana pode ter de ser interrompido, reduzido ou descontinuado conforme descrito na Tabela 4 (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Reações cutâneas graves

Foi notificada necrólise epidérmica tóxica (NET) com o tratamento com Kryxana. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações cutâneas graves (por ex. erupção cutânea generalizada progressiva com bolhas ou lesões na mucosa) Kryxana deve ser descontinuado de imediato.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

DPI/pneumonite foi notificada com inibidores CDK4/6 incluindo Kryxana. Nos 3 estudos clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-IANE] e MONALEESA-3 [F2301]), foi notificada DPI (qualquer grau 0,3%, incluindo 0,1% de grau 3) no grupo tratado com Kryxana, e nenhum caso nos grupos tratados com placebo. Foi notificada pneumonite em ambos os grupos tratados com Kryxana e com placebo (qualquer grau 0,4%, com nenhum grau 3 ou 4 em qualquer dos grupos de tratamento).

Com base na gravidade da DPI/pneumonite, que pode ser fatal, pode ser necessário interrupção, redução ou descontinuação da dose de Kryxana como descrito na Tabela 5 (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser monitorizados em relação a sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite que podem incluir hipoxia, tosse e dispneia e as modificações de dose devem ser geridas de acordo com a Tabela 5 (ver secção 4.2).

Aumento da creatinina no sangue

Ribociclib pode causar o aumento da creatinina no sangue enquanto inibidor dos transportadores renais, transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2) e proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1), que estão envolvidos na secreção ativa de creatinina a partir dos túbulos proximais (ver secção 4.5). Em caso de aumento da creatinina no sangue durante o tratamento, recomenda-se a realização de avaliação adicional da função renal para excluir o compromisso renal.

Substratos da CYP3A4

Ribociclib é um inibidor potente da CYP3A4 na dose de 600 mg e um inibidor moderado da CYP3A4 na dose de 400 mg. Assim, o ribociclib pode interagir com medicamentos que são metabolizados através da CYP3A4, o que pode levar a um aumento das concentrações séricas de substratos da CYP3A4 (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução em caso de utilização concomitante com substratos da CYP3A4 sensíveis com uma margem terapêutica estreita e deve ser consultado o RCM do outro produto em relação às recomendações relativas à coadministração com inibidores da CYP3A4.

Compromisso renal

A dose inicial de 200 mg recomendada para doentes com compromisso renal grave é estimada para resultar aproximadamente numa exposição 45% mais baixa em comparação com a dose inicial padrão em doentes com função renal normal. A eficácia a esta dose inicial não foi estudada. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave, com monitorização apertada dos sinais de toxicidade (ver secções 4.2 e 5.2).

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método de contraceção efetivo enquanto estiverem a tomar Kryxana e durante pelo menos 21 dias após a última dose (ver secção 4.6).

Lecitina de soja

Kryxana contém lecitina de soja. Os doentes que têm hipersensibilidade a amendoim ou soja não devem tomar Kryxana (ver secção 4.3).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Substâncias que podem aumentar as concentrações plasmáticas de ribociclib

Ribociclib é principalmente metabolizado pela CYP3A4. Assim, os medicamentos que possam influenciar a atividade da enzima CYP3A4 podem alterar a farmacocinética de ribociclib. A co-administração do inibidor potente da CYP3A4 ritonavir (100 mg duas vezes por dia durante 14 dias) com uma dose única de 400 mg de ribociclib aumentou a exposição de ribociclib (AUC_{inf}) e o pico de concentração (C_{max}) em indivíduos saudáveis 3,2 e 1,7 vezes, respetivamente, relativamente a uma dose única de 400 mg de ribociclib administrada isoladamente. As C_{max} e AUC_{last} para LEQ803 (um metabolito proeminente de ribociclib representando menos de 10% da exposição do composto original) diminuíram 96% e 98%, respetivamente.

Deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 incluindo, mas não limitado a: claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo e voriconazol (ver secção 4.4). Em alternativa devem ser considerados medicamentos concomitantes com menor potencial para inibir CYP3A4 e devem ser monitorizadas as Reações Adversas (RA) relacionadas com ribociclib nos doentes (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Se a coadministração de Kryxana com um inibidor potente da CYP3A4 não puder ser evitada, a dose de Kryxana deve ser reduzida conforme descrito na secção 4.2. Contudo, não existem dados clínicos com estes ajustes de dose. Devido à variabilidade entre os doentes, os ajustes de dose recomendados podem não ser ideais em todos os doentes, assim é recomendada uma monitorização cuidadosa das RA relacionadas com ribociclib. Em caso de toxicidade relacionada com ribociclib, a dose deve ser modificada ou o tratamento deve ser interrompido até resolução da toxicidade (ver secções 4.2 e 5.2). Se o inibidor potente da CYP3A4 for descontinuado, e após pelo menos 5 semividas do inibidor da CYP3A4 (consultar o RCM do inibidor da CYP3A4 em questão), deve ser reiniciada a administração de Kryxana com a dose utilizada antes de iniciar o inibidor potente da CYP3A4.

Simulações farmacocinéticas de base fisiológica sugeriram que numa dose de 600 mg de ribociclib, um inibidor moderado da CYP3A4 (eritromicina) pode aumentar a C_{max} de ribociclib em estado estacionário e a AUC 1,2 vezes e 1,3 vezes, respetivamente. Para doentes que tenham tido a dose de ribociclib reduzida para 400 mg uma vez por dia, o aumento do estado estacionário C_{max} e AUC calculou-se ser 1,4 e 2,1 vezes, respetivamente. O efeito de uma dose diária de 200 mg foi um aumento previsto de 1,7 e 2,8 vezes, respetivamente. Não são necessários ajustes de dose de ribociclib no início do tratamento com com inibidores fracos ou moderados da CYP3A4. Contudo, recomenda-se a monitorização de RA relacionadas com ribociclib.

Os doentes devem ser aconselhados a evitar toranja ou sumo de toranja. Estes são conhecidos inibidores das enzimas do citocromo CYP3A4 e podem aumentar a exposição a ribociclib.

Substâncias que podem reduzir as concentrações plasmáticas de ribociclib

A coadministração do indutor potente da CYP3A4 rifampicina (600 mg por dia durante 14 dias) com

uma dose única de 600 mg de ribociclib reduziu a AUC_{inf} e C_{max} de ribociclib em 89% e 81%, respectivamente, relativamente a uma dose única de 600 mg de ribociclib administrada isoladamente em indivíduos saudáveis. A C_{max} de LEQ803 aumentou 1,7 vezes e AUC_{inf} diminuiu 27%, respectivamente. A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 pode portanto levar a uma diminuição da exposição e consequentemente a um risco de falta de eficácia. Deve ser evitada a utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A4 incluindo, mas não limitado a, fenitoína, rifampicina, carbamazepina e hipericão (*Hypericum perforatum*). Em alternativa deve ser considerado um medicamento concomitante sem potencial indutor ou com potencial mínimo indutor da CYP3A4.

O efeito de um indutor moderado da CYP3A4 sobre a exposição do ribociclib não foi estudado. Simulações farmacocinéticas de base fisiológica sugeriram que um indutor moderado da CYP3A4 (efavirenz) pode diminuir a C_{max} e ribociclib no estado estacionário e a AUC em 51% e 70%, respectivamente. A utilização concomitante de indutores moderados da CYP3A4 pode portanto conduzir a um decréscimo da exposição e consequentemente a risco de compromisso de eficácia, particularmente em doentes tratados com ribociclib a 400 mg ou 200 mg uma vez por dia.

Substâncias que podem ter as concentrações plasmáticas alteradas por Kryxana

Ribociclib é um inibidor moderado a potente da CYP3A4 e pode interagir com substratos que são metabolizados via CYP3A4, o que pode conduzir a aumento das concentrações séricas do medicamento utilizado concomitantemente.

A coadministração de midazolam (substrato da CYP3A4) com doses múltiplas de Kryxana (400 mg) aumentou a exposição de midazolam em 280% (3,80 vezes) em indivíduos saudáveis, comparativamente com administração de midazolam isoladamente. Simulações utilizando modelos farmacocinéticos com base fisiológica sugerem que Kryxana administrado na dose clinicamente relevante de 600 mg deverá aumentar a AUC de midazolam em 5,2 vezes. Assim, em general, quando ribociclib é coadministrado com outros medicamentos, deve ser consultado o RCM do outro medicamento para as recomendações relativamente a coadministração com inibidores da CYP3A4. Recomenda-se precaução em caso de utilização concomitante com substratos da CYP3A4 sensíveis com uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.4). A dose de um substrato da CYP3A4 sensível com uma margem terapêutica estreita, incluindo mas não limitado a alfentanilo, ciclosporina, everolimus, fentanilo, sirolimus e tacrolimus, pode necessitar de ser reduzido uma vez que ribociclib pode aumentar a sua exposição.

A administração concomitante de ribociclib na dose de 600 mg com os seguintes substratos da CYP3A4 deve ser evitada: alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimizida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam.

A coadministração de cafeína (substrato da CYP1A2) com doses múltiplas de Kryxana (400 mg) aumentou a exposição de cafeína em 20% (1,20 vezes) em indivíduos saudáveis, comparativamente com a administração de cafeína isoladamente. Com a dose clinicamente relevante de 600 mg, as simulações utilizando modelos PBPK prevê-se apenas efeitos inibitórios fracos de ribociclib sobre substratos da CYP1A2 (aumento <2 vezes na AUC).

Substâncias que são substratos de transportadores

Avaliações *in vitro* indicaram que ribociclib tem potencial para inibir as atividades dos transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1 OCT2, MATE1 e BSEP. Recomenda-se precaução e monitorização da toxicidade durante o tratamento concomitante com substratos sensíveis destes transportadores que exibem uma margem terapêutica estreita, incluindo mas não limitado a digoxina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e metformina.

Interações com alimentos

Kryxana pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secções 4.2 e 5.2).

Medicamentos que aumentam o pH gástrico

Ribociclib demonstra elevada solubilidade com pH 4.5 ou inferior em meio bio-relevante (com pH 5.0 e 6.5). A coadministração de ribociclib com medicamentos que aumentem o pH gástrico não foi avaliada em estudo clínico; contudo, não se observou alteração na absorção de ribociclib nas análises farmacocinética da população e na farmacocinética não comportamental.

Interação medicamentosa entre ribociclib e letrozol

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama e a análise farmacocinética da população indicaram não existir interação medicamentosa entre ribociclib e letrozol após coadministração destes medicamentos.

Interação medicamentosa entre ribociclib e anastrozol

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama indicaram não existir interação medicamentosa clinicamente relevante entre ribociclib e anastrozol após coadministração destes medicamentos.

Interação medicamentosa entre ribociclib e fulvestrant

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama indicaram não existir efeitos clinicamente relevantes do fulvestrant na exposição ao ribociclib após coadministração destes medicamentos.

Interação medicamentosa entre ribociclib e tamoxifeno

Dados de um estudo clínico em doentes com cancro da mama indicaram que a exposição ao tamoxifeno aumentou aproximadamente duas vezes após coadministração de ribociclib e tamoxifeno.

Interação medicamentosa entre ribociclib e contraceptivos orais.

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa entre ribociclib e contraceptivos orais (ver secção 4.6).

Interações previstas

Medicamentos antiarrítmicos e outros medicamentos que podem prolongar o intervalo QT

A coadministração de Kryxana com medicamentos com potencial conhecido para prolongar o intervalo QT tais como medicamentos antiarrítmicos (incluindo, mas não limitado a, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol), e outros medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (incluindo, mas não limitado a, cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil, pimizol e ondansetron via intravenosa) deve ser evitada. (ver secção 4.4). Também não se recomenda a utilização de Kryxana em associação com tamoxifeno (ver secções 4.1, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

O estado da gravidez deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Kryxana.

As mulheres com potencial para engravidar que estejam a receber Kryxana devem utilizar contraceção efetiva (por ex. contraceção de dupla-barreira) durante a terapêutica e durante pelo menos 21 dias após terminar o tratamento com Kryxana.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Com base em resultados em animais, ribociclib pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). Kryxana não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se ribociclib está presente no leite humano. Não existem dados sobre os efeitos de ribociclib no lactente ou sobre os efeitos de ribociclib na produção de leite. Ribociclib e os seus metabolitos foram excretados para o leite de ratos fêmeas lactantes. Doentes a receber Kryxana não devem amamentar durante pelo menos 21 dias após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de ribociclib na fertilidade. Com base em estudos em animais, ribociclib pode comprometer a fertilidade em homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Kryxana pode ter efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a ter precaução a conduzir ou utilizar máquinas caso sintam fadiga, tonturas ou vertigens durante o tratamento com Kryxana (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As RA mais frequentes e as RA mais frequentes de Grau 3/4 (notificadas com uma frequência de $\geq 20\%$ e $\geq 2\%$, respetivamente) no conjunto de dados agrupados para as quais a frequência de Kryxana mais qualquer associação excede a frequência de placebo mais qualquer associação foram infeções, neutropenia, leucopenia, cefaleia, tosse, náuseas, fadiga, diarreia, vômitos, obstipação, alopecia e erupção cutânea, e infeções, neutropenia, leucopenia, anemia, testes de função hepática alterados, linfopenia, hipofosfatemia e vômitos, respetivamente.

Ocorreu redução de dose devida a acontecimentos adversos, independentemente da causalidade em 37,3% dos doentes a receber Kryxana nos estudos clínicos de fase III independentemente da associação e foi notificada descontinuação permanente em 7,0% dos doentes a receber Kryxana e qualquer associação nos estudos clínicos de fase III.

Lista em tabela das reações adversas

A avaliação da segurança global de Kryxana é baseada no conjunto de dados agrupados de 1.065 doentes que receberam Kryxana em associação com terapêutica endócrina (N=582 em associação com um inibidor da aromatase e N=483 em associação com fulvestrant) e que foram incluídos nos estudos clínicos de fase III controlados por placebo, aleatorizados com dupla ocultação (MONALEESA-2, MONALEESA-7 subgrupo IANE e MONALEESA-3) no cancro da mama avançado ou metastático HR-positivo, HER2-negativo. Foram identificadas RA adicionais em pós-comercialização.

A duração mediana de exposição ao tratamento com Kryxana no conjunto de dados agrupados dos estudos de fase III foi 21,7 meses, com 61,7% dos doentes expostos ≥ 12 meses.

As reações adversas dos estudos clínicos de fase III (Tabela 7) estão enumeradas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas

por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na convenção seguinte (CIOMS III): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7 Reações adversas observadas nos três estudos clínicos de fase III e durante a experiência pós-comercialização

Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	
Infeções ¹	Muito frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia	Muito frequentes
Trombocitopenia, neutropenia febril	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Diminuição do apetite	Muito frequentes
Hipocalcemia, hipocaliemia, hipofosfatemia	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleia, tonturas	Muito frequentes
Vertigens	Frequentes
Afeções oculares	
Aumento da lacrimação, olho seco	Frequentes
Cardiopatias	
Síncope	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Dispneia, tosse	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	
Náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, estomatite, dor abdominal ² , dispepsia	Muito frequentes
Disgeusia	Frequentes
Afeções hepatobiliares	
Hepatotoxicidade ³	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Alopecia, erupção cutânea ⁴ , prurido	Muito frequentes
Eritema, pele seca, vitiligo	Frequentes
Necrólise epidérmica tóxica (NET)*	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Dor nas costas	Muito frequentes

Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Fadiga, edema periférico, astenia, pirexia	Muito frequentes
Boca seca, dor orofaríngea	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	
Testes de função hepática alterados ⁵	Muito frequentes
Creatinina sérica elevada, eletrocardiograma com prolongamento de QT	Frequentes
¹ Infecções: infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório, gastroenterite, septicemia (<1%). ² Dor abdominal: dor abdominal, dor abdominal superior. ³ Hepatotoxicidade: lesão hepatocelular, lesão hepática de origem medicamentosa (<1%), hepatotoxicidade, insuficiência hepática, hepatite autoimune (caso único). ⁴ Erupção cutânea: erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção pruriginosa. ⁵ Testes de função hepática alterados: ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina sérica aumentada. * Reações adversas notificadas durante a experiência pós-comercialização. Estas resultam de notificações espontâneas para as quais nem sempre é possível estabelecer com segurança a frequência ou relação causal com a exposição ao medicamento.	

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

Neutropenia foi a reação adversa mais frequentemente notificada (73,7%) e um decréscimo do número de neutrófilos de Grau 3 ou 4 (baseado em dados laboratoriais) notificado em 58,6% dos doentes a receber Kryxana mais qualquer associação nos estudos de fase III.

Entre os doentes que tiveram neutropenia de Grau 2, 3 ou 4, a mediana de tempo até ao início foi de 16 dias, para os doentes que tiveram mais do que um acontecimento. A mediana de tempo até à resolução do Grau ≥ 3 (até à normalização ou Grau <3) foi de 12 dias nos grupos Kryxana mais qualquer associação após interrupção do tratamento e/ou redução e/ou descontinuação. Foi notificada neutropenia febril em cerca de 1,4% dos doentes expostos a Kryxana nos estudos de fase III. Os doentes devem ser informados de que devem notificar imediatamente se tiverem febre.

Dependendo da sua gravidade, a neutropenia foi gerida através de monitorização laboratorial, interrupção da dose e/ou modificação da dose. A descontinuação do tratamento devido a neutropenia foi baixa (0,8%) (ver secções 4.2 e 4.4).

Toxicidade hepatobiliar

Nos estudos clínicos de fase III, ocorreram acontecimentos de toxicidade hepatobiliar numa maior proporção de doentes nos grupos Kryxana mais qualquer associação comparativamente com os grupos placebo mais qualquer associação (23,2% *versus* 16,5%, respetivamente), com mais acontecimentos adversos de Grau 3/4 notificados nos doentes tratados com Kryxana mais qualquer associação (11,4% *versus* 5,4%, respetivamente). Foi observado aumento nas transaminases. Foram notificados aumentos de Grau 3 ou 4 na ALT (9,7% *versus* 1,5%) e na AST (6,7% *versus* 2,1%) nos grupos de Kryxana e de placebo, respetivamente. Ocorreram simultaneamente aumentos na ALT ou AST maiores do que três vezes o limite superior normal e bilirrubina total maior do que duas vezes o limite superior normal com fosfatase alcalina normal, na ausência de colestase em 6 doentes (4 doentes no Estudo A2301 [MONALEESA 2], cujos níveis voltaram ao normal em 154 dias e 2 doentes no Estudo F2301 [MONALEESA 3], cujos níveis voltaram ao normal em 121 e 532 dias, respetivamente, após descontinuação de Kryxana). Não foram notificados estes casos no Estudo E2301 [MONALEESA 7]).

Foram notificadas interrupções e/ou ajustes de doses devido a acontecimentos de toxicidade hepatobiliar em 10,4% dos doentes tratados com Kryxana mais qualquer associação, principalmente devido a elevação da ALT (6,9%) e/ou a elevação da AST (6,1%). Ocorreu descontinuação de tratamento com Kryxana mais qualquer associação devido a alterações nos testes de função hepática ou hepatotoxicidade em 2,3% e 0,4% dos doentes respetivamente (ver secções 4.2 e 4.4).

Nos estudos clínicos de fase III, 83,2% (89/107) dos aumentos da ALT ou AST de Grau 3 ou 4

ocorreram nos primeiros 6 meses de tratamento. Entre os doentes que tiveram aumento da ALT/AST de Grau 3 ou 4, a mediana de tempo até ao início foi de 85 dias para os grupos Kryxana mais qualquer associação. A mediana de tempo até resolução (até à normalização ou grau ≤ 2) foi de 22 dias nos grupos Kryxana mais qualquer associação.

Prolongamento QT

No estudo E2301 (MONALEESA-7), o prolongamento QTcF médio observado face ao inicial foi superior aproximadamente em 10 msec no subgrupo tamoxifeno mais placebo em comparação com o subgrupo IANE mais placebo, sugerindo que o tamoxifeno sozinho tem um efeito de prolongamento QTcF que pode contribuir para os valores QTcF observados no grupo Kryxana mais tamoxifeno. No grupo placebo, ocorreu um prolongamento do intervalo QTcF de >60 msec face ao inicial em 6/90 (6,7%) doentes a receber tamoxifeno e em nenhum doente a receber um IANE (ver secção 5.2). Observou-se um prolongamento do intervalo QTcF de >60 msec face ao inicial em 14/87 (16,1%) doentes a receber Kryxana mais tamoxifeno e em 18/245 (7,3%) doentes a receber Kryxana mais um IANE. Não é recomendada a utilização de Kryxana em associação com tamoxifeno (ver secção 5.1).

Nos estudos clínicos de fase III, 8,4% dos doentes nos grupos Kryxana mais inibidor da aromatase ou fulvestrant e 3,2% nos grupos placebo mais inibidor da aromatase ou fulvestrant tiveram pelo menos um acontecimento de prolongamento de intervalo QT (incluindo ECG com prolongamento QT e síncope). A revisão dos dados dos ECG mostrou 14 doentes (1,3%) com valor de QTcF após início >500 msec e 59 doentes (5,6%) com um prolongamento nos intervalos QTcF >60 msec face ao inicial. Não houve notificações de casos de *torsade de pointes*. Foram notificadas interrupções/ajustes de doses em 2,3% dos doentes tratados com Kryxana mais inibidor da aromatase ou fulvestrant devido a eletrocardiograma com prolongamento QT e síncope.

A análise dos dados de ECG mostrou 52 doentes (4,9%) e 11 doentes (1,4%) com pelo menos um QTcF > 480 msec após início do tratamento nos grupos Kryxana mais inibidor da aromatase ou fulvestrant e nos grupos placebo mais inibidor da aromatase ou fulvestrant, respetivamente. Entre os doentes que tiveram prolongamento de QTcF > 480 msec, a mediana de tempo até ao início foi de 15 dias independentemente da associação e estas alterações foram reversíveis com interrupção da dose e/ou redução da dose (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

No três estudos principais, 341 doentes com compromisso renal ligeiro e 97 doentes com compromisso renal moderado foram tratados com ribociclib. Não foi incluído nenhum doente com compromisso renal grave (ver secção 5.1). Verificou-se uma correlação entre o grau de compromisso renal inicial e os valores de creatinina no sangue durante o tratamento. Observaram-se taxas ligeiramente aumentadas de prolongamento QT e trombocitopenia em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Consultar as recomendações de monitorização e ajuste de dose para estas toxicidades nas secções 4.2. e 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação**.

4.9 Sobredosagem

A experiência com casos reportados de sobredosagem com Kryxana é limitada. Em caso de sobredosagem, podem ocorrer sintomas tais como náuseas e vômitos. Adicionalmente, pode ocorrer toxicidade hematológica (p. ex. neutropenia, trombocitopenia) e possível prolongamento do intervalo QTc. Deve ser iniciado tratamento geral de suporte em todos os casos de sobredosagem, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes anti-neoplásicos, inibidor da proteína tirosinacina, código ATC: L01EF02

Mecanismo de ação

Ribociclib é um inibidor seletivo das cinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6, resultando em valores de inibição de 50% (CI₅₀) de 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039 μM (16,9 ng/ml) em ensaios bioquímicos, respetivamente. Estas cinases são ativadas através da ligação a ciclinas-D e desempenham um papel crucial na sinalização das vias que conduzem à progressão do ciclo celular e proliferação celular. O complexo das ciclinas D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular através da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb).

In vitro, o ribociclib reduziu a fosforilação da pRb, levando à paragem na fase G1 do ciclo celular, e redução da proliferação celular nas linhas celulares do cancro da mama. *In vivo*, o tratamento com o fármaco único ribociclib levou a regressões do tumor relacionadas com a inibição da fosforilação da pRb.

Estudos *in vivo* em modelos de xenoinxerto de cancro da mama de doentes com cancro da mama positivo para recetor de estrogénio utilizando combinações de ribociclib e antioestrogénios (i.e. letrozol) resultou em superior inibição de desenvolvimento do tumor com regressão sustentada do tumor e atraso no reinício de crescimento do tumor após interrupção da dose comparativamente com cada uma das substâncias isoladamente. Adicionalmente, a atividade antitumoral *in vivo* de ribociclib em associação com fulvestrant foi avaliada em ratinhos imunodeficientes portadores de xenoinxerto humano de cancro da mama ZR751 ER+ e a associação com fulvestrant resultou em inibição completa do crescimento do tumor.

Quando testado num painel de linhas celulares de cancro da mama com estado ER conhecido, ribociclib demonstrou ser mais eficaz em linhas celulares de cancro da mama ER+ do que nas de ER negativas. Nos modelos pré-clínicos testados até agora, foi necessário uma pRb íntegra para a atividade de ribociclib.

Eletrofisiologia cardíaca

Foi recolhida uma série de ECG triplicados após uma dose única e em estado estacionário para avaliar o efeito de ribociclib sobre o intervalo QTc em doentes com cancro avançado. Uma análise farmacocinética-farmacodinâmica incluiu um total de 997 doentes tratados com ribociclib com doses entre 50 a 1.200 mg. A análise sugeriu que ribociclib provoca aumentos dependentes da concentração no intervalo QTc. A alteração média de QTcF estimada face ao valor inicial para Kryxana 600 mg em associação com IANE ou fulvestrant foi 22,0 msec (IC 90%: 20,56; 23,44) e 23,7 msec (IC 90%: 22,31; 25,08), respetivamente na média geométrica C_{max} no estado estacionário em comparação com 34,7 msec (IC 90%: 31,64; 37,78) em associação com tamoxifeno (ver secção 4.4).

Eficácia e segurança clínicas

Estudo CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kryxana foi avaliado num estudo clínico de fase III, multicêntrico, controlado com placebo, aleatorizado em dupla ocultação, para tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado ou metastático, com recetor hormonal (HR)-positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo em associação com letrozol *versus* letrozol isoladamente.

Foram aleatorizados um total de 668 doentes numa razão 1:1 para receber Kryxana 600 mg e letrozol (n=334) ou placebo e letrozol (n=334), estratificados de acordo com presença de metástases no fígado e/ou pulmão (Sim [n=292 (44%)] *versus* Não [n=376 (56%)]). As características demográficas e as características iniciais das doenças foram equilibradas e comparáveis entre os grupos do estudo.

Kryxana foi administrado por via oral numa dose de 600 mg por dia durante 21 dias seguidos de 7 dias sem tratamento em associação com letrozol 2,5 mg uma vez por dia durante 28 dias. Os doentes não foram autorizados a trocar de placebo para Kryxana durante o estudo ou após progressão da doença.

Os doentes incluídos neste estudo tinham uma mediana de idade de 62 anos (intervalo 23 a 91). 44,2% dos doentes tinham mais de 65 anos de idade, incluindo 69 doentes com mais de 75 anos de idade. Os doentes incluídos eram caucasianos (82,2%), Asiáticos (7,6%), e Negros (2,5%). Todos os doentes tinham um estado de *performance* ECOG de 0 ou 1. No grupo de Kryxana 43,7% dos doentes tinha recebido quimioterapia em contexto neoadjuvante ou adjuvante e 52,4% tinha recebido terapêutica anti hormonal no contexto neoadjuvante ou adjuvante antes da entrada no estudo. 34,1% dos doentes eram doentes *de novo*. 20,7% dos doentes apenas tinha doença óssea e 59,0% dos doentes tinha doença visceral. Doentes com terapêutica (neo) adjuvante prévia com anastrozol ou letrozol devem ter completado esta terapêutica pelo menos 12 meses antes da aleatorização no estudo.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi atingido na análise interina planeada realizada após terem sido observados 80% dos acontecimentos desejados de sobrevivência livre de progressão (SLP) utilizando *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1)*, com base na avaliação do investigador na população total (todos os doentes aleatorizados) e confirmado por uma avaliação radiológica central independente em ocultação.

Os resultados de eficácia demonstraram uma melhoria com significado estatístico na SLP dos doentes a receber Kryxana mais letrozol comparativamente com doentes a receber placebo mais letrozol no conjunto de análise total (*hazard ratio* de 0,556, IC 95%: 0,429; 0,720, valor-p 0,00000329 do teste de log-rank estratificado unilateral) com efeito de tratamento clinicamente significativo.

O estado de saúde global/dados de QoL mostraram não haver diferença relevante entre o grupo de Kryxana mais letrozol e o grupo de placebo mais letrozol.

Dados de eficácia mais maduros e atualizados (*cut-off* 02 janeiro 2017) encontram-se nas Tabelas 8 e 9.

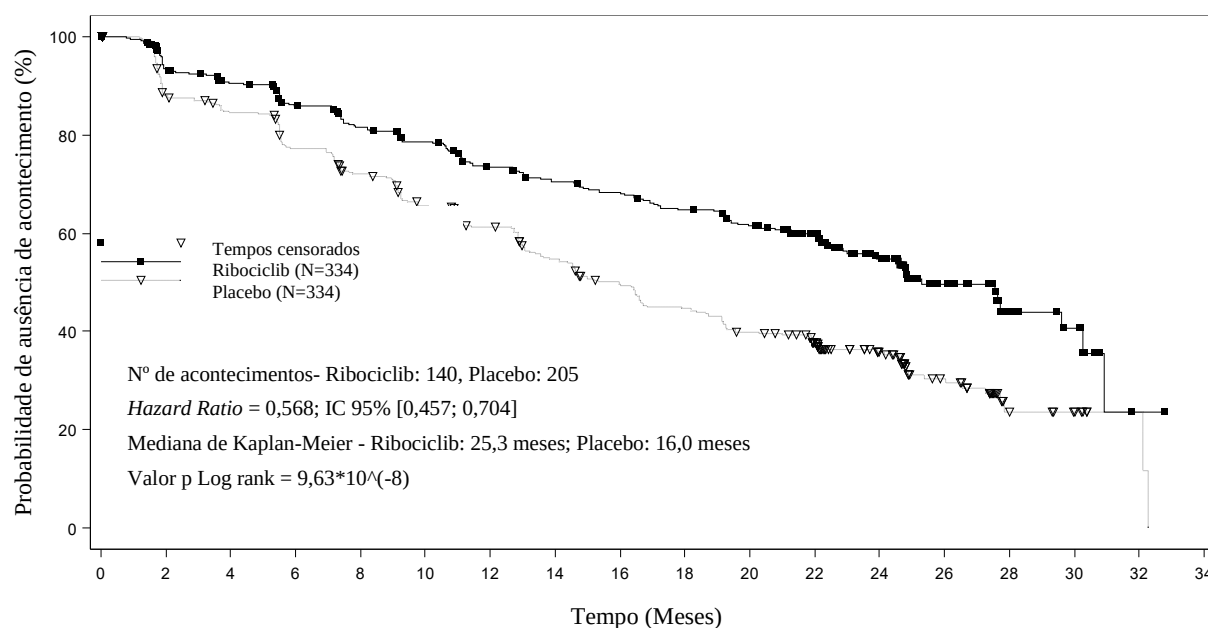
A SLP mediana foi 25,3 meses (IC 95%: 23,0; 30,3) em doentes tratados com ribociclib mais letrozol e 16,0 meses (IC 95%: 13,4; 18,2) em doentes a receber placebo mais letrozol. 54,7% dos doentes a receber ribociclib mais letrozol estimavam-se livres de progressão aos 24 meses comparativamente com 35,9% no grupo de placebo mais letrozol.

Não houve diferença com significado estatístico na sobrevivência global (SG) entre o grupo de Kryxana mais letrozol e o grupo de placebo mais letrozol (HR 0,746 [IC 95%: 0,517; 1,078]). Os dados de SG ainda são imaturos.

Tabela 8 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (SLP) baseados na avaliação radiológica do investigador (*cut-off* 02 de janeiro de 2017)

	Análise atualizada (cut-off de 02 de janeiro de 2017)	
	Kryxana mais letrozol N=334	Placebo mais letrozol N=334
Sobrevivência livre de progressão		
SLP mediana [meses] (IC 95%)	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)
Hazard ratio (IC 95%)	0,568 (0,457-0,704)	
valor-p ^a	9,63×10 ⁻⁸	
IC=intervalo de confiança; N=número de doentes;		
^a valor-p é obtido através de teste de logrank estratificado unilateral.		

Figura 1 MONALEESA-2 - Curva de Kaplan-Meier da SLP baseada na avaliação do investigador (cut-off 02 de janeiro de 2017)



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

Foi realizada uma série de análises de SLP a subgrupos pré-definidos com base em fatores de prognóstico e características iniciais para investigar a consistência interna do efeito do tratamento. Observou-se uma redução do risco de progressão da doença a favor do grupo de Kryxana mais letrozol em todos os subgrupos individuais de idade, raça, quimioterapia anterior adjuvante ou neoadjuvante ou terapêuticas hormonais, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática exclusivamente óssea. Isto foi evidente em doentes com metástases no fígado e/ou no pulmão (HR de 0,561 [IC 95%: 0,424; 0,743], mediana de sobrevivência livre de progressão [mSLP] 24,8 meses para Kryxana mais letrozol *versus* 13,4 meses para letrozol em monoterapia) ou sem metástases no fígado e/ou no pulmão (HR de 0,597 [IC 95%: 0,426; 0,837], mSLP 27,6 meses *versus* 18,2 meses).

Os resultados atualizados da resposta global e das taxas de benefício clínico encontram-se enunciados na Tabela 9.

Tabela 9 MONALEESA-2 - Resultados de eficácia (ORR, CBR) baseados na avaliação do investigador (cut-off 02 janeiro 2017)

Análise	Kryxana + letrozol (%, IC 95%)	Placebo + letrozol (%, IC 95%)	valor-p ^c
Análise do conjunto total	N=334	N=334	
ORR^a Taxa de resposta global	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
CBR^b Taxa de benefício clínico	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Doentes com doença mensurável	n=257	n=245	
Taxa de resposta global^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Taxa de benefício clínico^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR: Overall response rate taxa de resposta global = proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial ^b CBR: Clinical benefit rate taxa de benefício clínico= proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta não completa/Doença não progressiva ≥ 24 semanas) ^c valores-p são obtidos através de teste do qui-quadrado unilateral de Cochran-Mantel-Haenszel			

Estudo CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kryxana foi avaliado num ensaio clínico de fase III, multicêntrico, controlado por placebo, aleatorizado em dupla ocultação, para o tratamento de mulheres pré- e peri-menopáusicas com cancro da mama avançado, com recetores hormonais positivos, HER2-negativo, em associação com um IANE ou tamoxifeno mais goserrelina *versus* placebo em associação com um IANE ou tamoxifeno mais goserrelina. Os doentes no MONALEESA-7 não receberam terapêutica endócrina prévia no contexto do tratamento do cancro da mama avançado.

Foram aleatorizados um total de 672 doentes na razão 1:1 para receber Kryxana 600 mg mais IANE /tamoxifeno mais goserrelina (n=335) ou placebo mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina (n=337), estratificados de acordo com: presença de metástases no fígado e/ou pulmão (Sim [n=344 (51,2%)] *versus* Não [n=328 (48,8%)]), quimioterapia para doença avançada (Sim [n=120 (17,9%)] *versus* Não [n=552 (82,1%)]), e terapêutica endócrina associada (IANE e goserrelina [n=493 (73,4%)] *versus* tamoxifeno e goserrelina [n=179 (26,6%)]). As características demográficas e as características iniciais da doença foram equilibradas e comparáveis entre os grupos do estudo. Kryxana foi administrado por via oral numa dose de 600 mg por dia durante 21 dias consecutivos seguidos de 7 dias sem tratamento, em associação com um IANE (letrozol 2,5 mg ou anastrozol 1 mg) ou tamoxifeno (20 mg) por via oral uma vez por dia durante 28 dias, e goserrelina (3,6 mg) por via subcutânea a cada 28 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes não foram autorizados a trocar de placebo para Kryxana durante o estudo ou após progressão da doença. A mudança de terapêutica endócrina associada também não foi autorizada.

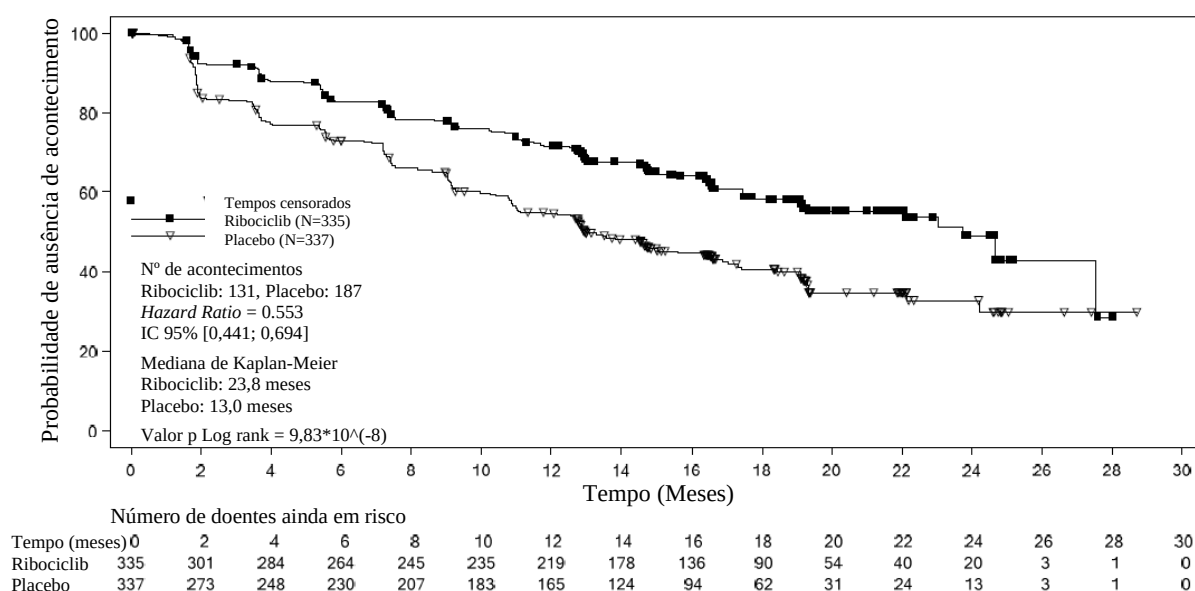
Os doentes incluídos neste estudo tinham uma mediana de idade de 44 anos (intervalo 25 a 58) e 27,7% doentes tinham menos que 40 anos de idade. A maioria dos doentes incluídos eram Caucasianos (57,7%), Asiáticos (29,5%) ou Negros (2,8%) e quase todos os doentes (99,0%) tinham um estado de *performance* ECOG inicial de 0 ou 1. Antes da inclusão no estudo, destes 672 doentes, 14% dos doentes tinha recebido quimioterapia prévia para a doença metastática, 32,6% dos doentes tinha recebido quimioterapia em contexto adjuvante e 18,0% em contexto neoadjuvante; 39,6% tinha recebido terapêutica endócrina em contexto adjuvante e 0,7% contexto neoadjuvante. No estudo E2301 40,2% dos doentes tinha doença metastática *de novo*, 23,7% tinha apenas doença óssea e 56,7% tinha doença visceral.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi atingido na análise primária realizada após 318 acontecimentos de sobrevivência livre de progressão (SLP) com base na avaliação do investigador utilizando os critérios *RECIST v1.1* no conjunto total em análise (todos os doentes aleatorizados). Os resultados de eficácia primários foram suportados pelos resultados SLP baseados numa avaliação radiológica central independente em ocultação. A mediana do tempo de seguimento à data da análise primária da SLP foi de 19,2 meses.

Na população global do estudo, os resultados de eficácia demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da SLP nos doentes a receber Kryxana mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina em comparação com os doentes a receber placebo mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina (*hazard ratio* de 0,553; IC 95%: 0,441; 0,694, valor-p por teste de log-rank estratificado unilateral $9,83 \times 10^{-8}$) com um efeito de tratamento clinicamente significativo. A mediana de SLP foi 23,8 meses (IC 95%: 19,2; NE) para os doentes tratados com Kryxana mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina e 13,0 meses (IC 95%: 11,0; 16,4) para os doentes a receber placebo mais IANE/tamoxifeno mais goserrelina.

A distribuição da SLP está resumida na curva Kaplan-Meier para SLP na Figura 2.

Figura 2 MONALEESA-7 - Curva de Kaplan-Meier da SLP na população global baseada na avaliação do investigador



Os resultados de SLP baseados numa avaliação radiológica central independente em ocultação, para um subgrupo selecionado aleatoriamente com aproximadamente 40% dos doentes aleatorizados suportaram os resultados de eficácia primários com base na avaliação do investigador (*hazard ratio* de 0,427; IC 95%: 0,288; 0,633).

À data da análise primária da SLP os dados de sobrevivência global não eram maduros com 89 (13%) mortes (HR 0,916 [IC 95%: 0,601; 1.396]).

A taxa de resposta global (ORR) por avaliação do investigador com base em *RECIST v1.1* foi superior no grupo Kryxana (40,9%; IC 95%: 35,6; 46,2) em comparação com o grupo placebo (29,7%; IC 95%: 24,8; 34,6; $p=0.00098$). A taxa de benefício clínico (CBR) observada foi superior no grupo Kryxana (79,1%; IC 95%: 74,8; 83,5) em comparação com o grupo placebo (69,7%; IC 95%: 64,8; 74,6; $p=0.002$).

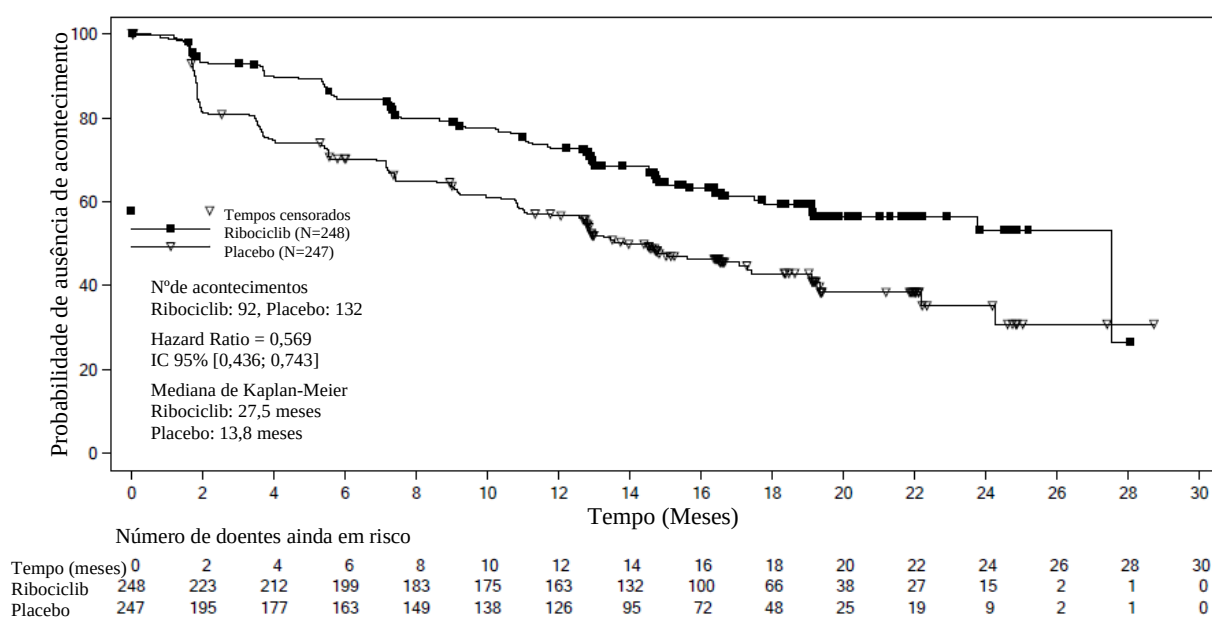
Na análise subgrupo pré-especificado de 495 doentes que receberam Kryxana ou placebo em associação com IANE mais goserrelina, a SLP mediana foi 27,5 meses (IC 95%: 19,1; NE) no subgrupo Kryxana mais IANE e 13,8 meses (IC 95%: 12,6; 17,4) no subgrupo placebo mais IANE [HR: 0,569; IC 95%: 0,436; 0,743]. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 10 e as curvas

Kaplan-Meier para SLP são apresentadas na Figura 3.

Tabela 10 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (SLP) em doentes que receberam IANE

	Kryxana mais IANE mais goserrelina N=248	Placebo mais IANE mais goserrelina N=247
Sobrevivência livre de progressão^a		
SLP mediana [meses] (IC 95%)	27,5 (19,1 ; NE)	13,8 (12,6 – 17,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,569 (0,436; 0,743)	
IC=intervalo de confiança; N=número de doentes; NE = Não estimável.		
^a – SLP baseada na avaliação radiológica pelo investigador		

Figura 3 MONALEESA-7 – Curva Kaplan-Meier da SLP baseada em avaliação do investigador em doentes que receberam IANE



Os resultados de eficácia para taxa de resposta global (ORR) e taxa de benefício clínico (CBR) por avaliação do investigador com base em *RECIST* v1.1 são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (ORR, CBR) baseados em avaliação do investigador em doentes que receberam IANE

Análise	Kryxana mais IANE mais goserrelina (%, IC 95%)	Placebo mais IANE mais goserrelina (%, IC 95%)
Análise do conjunto total	N=248	N=247
Taxa de resposta global (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Taxa de benefício clínico (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Doentes com doença mensurável	n=192	n=199
Taxa de resposta global ^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Taxa de benefício clínico ^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial		
^b CBR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta não completa/Doença não progressiva ≥24 semanas)		

Os resultados no subgrupo Kryxana mais IANE foram transversalmente consistentes nos subgrupos de

idade, raça, quimioterapia adjuvante/neoadjuvante ou terapêuticas hormonais prévias, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática óssea apenas.

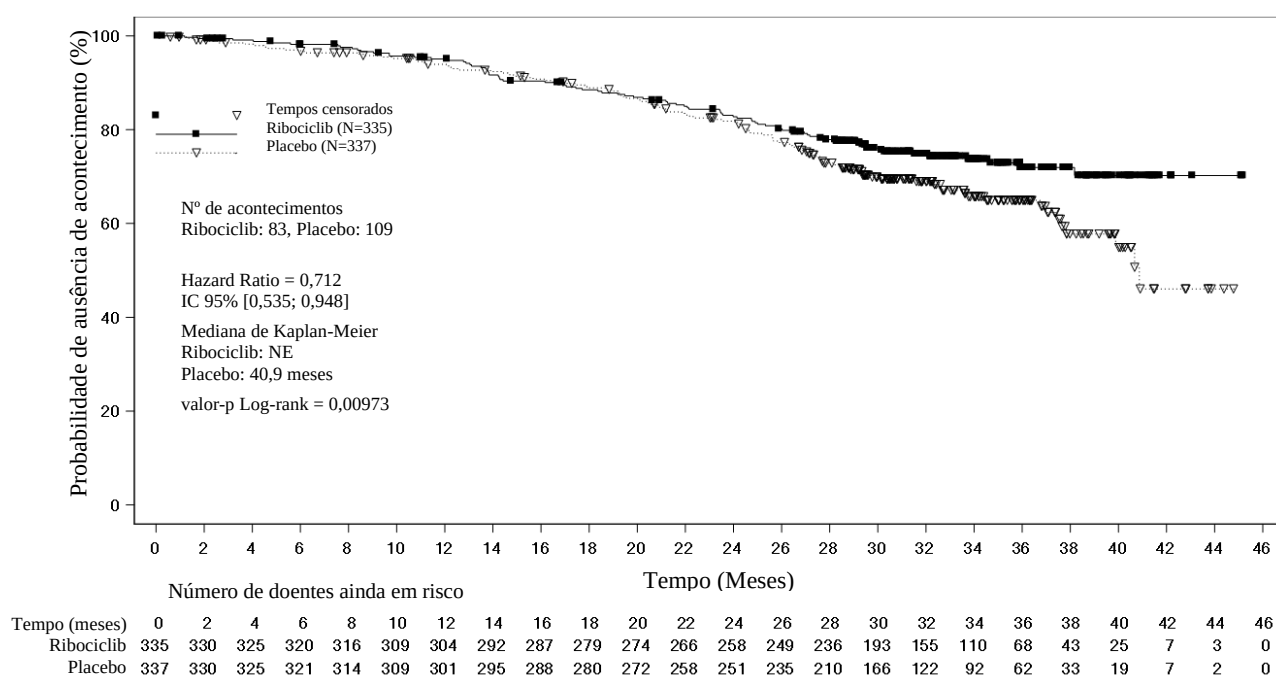
Dados de sobrevivência global mais maduros e atualizados (*cut-off* 30 de novembro 2018) são apresentados na Tabela 12 e nas Figuras 4 e 5.

Na segunda análise de SG o estudo atingiu o seu principal parâmetro de avaliação secundário, demonstrando uma melhoria da SG estatisticamente significativa.

Tabela 12 MONALEESA-7 – Resultados de eficácia (SG)

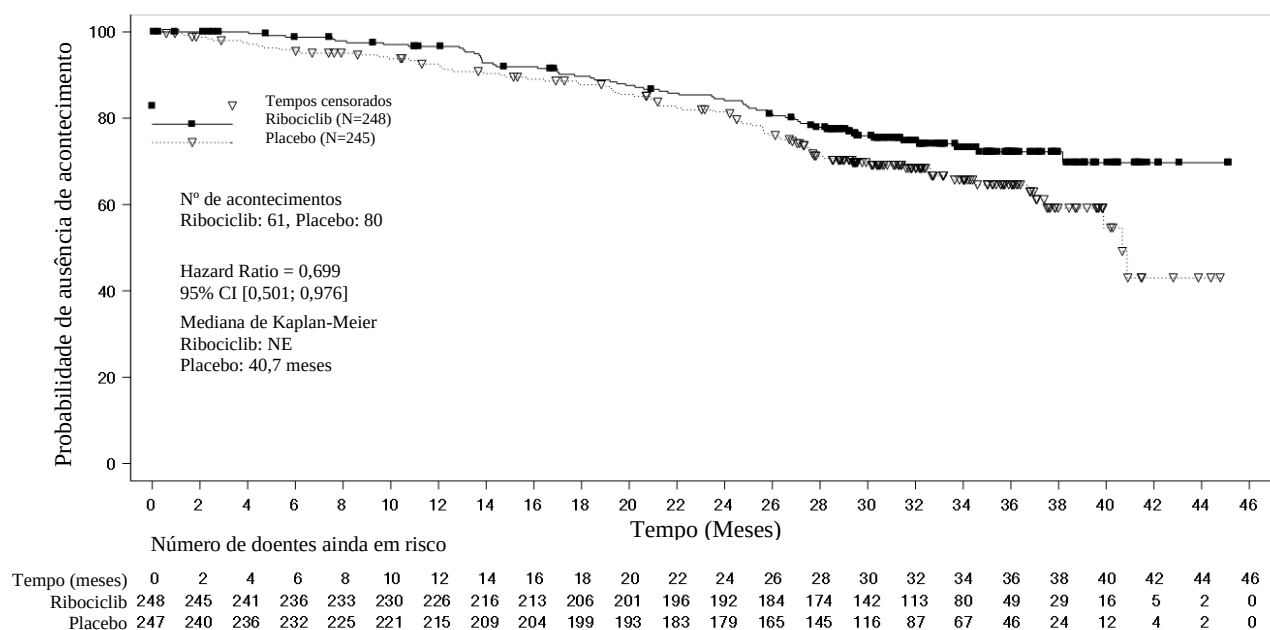
	Análise atualizada (cut-off 30 de novembro de 2018)	
Sobrevivência global, população global do estudo	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Número de acontecimentos – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
SG mediana [meses] (IC 95%)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,712 (0,535; 0,948)	
valor-p ^a	0,00973	
Sobrevivência global, subgrupo IANE	Ribociclib 600 mg n=248	Placebo n=247
Número de acontecimentos – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
SG mediana [meses] (IC 95%)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,699 (0,501; 0,976)	
IC=intervalo de confiança, NE=não estimável, N=número de doentes;		
a valor-p é obtido através de teste de log-rank unilateral estratificado de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, quimioterapia prévia para doença avançada, e parceiro endócrino por TRI (tecnologia de resposta interativa)		

Figura 4 MONALEESA-7: Curva Kaplan Meier da análise de SG final (*cut-off* 30 de novembro de 2018)



O teste de log-rank e modelo Cox são estratificados de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, quimioterapia prévia para doença avançada, e parceiro endócrino de associação por TRI.

Figura 5 MONALEESA-7: Curva Kaplan Meier da análise de SG final nos doentes que receberam IANE (cut-off 30 de novembro de 2018)



A hazard ratio é baseada em modelo Cox não estratificado.

Adicionalmente, na população global do estudo a probabilidade de progressão na próxima linha terapêutica ou morte (SLP2) em doentes que receberam previamente ribociclib no estudo, foi mais baixa em comparação com os doentes no grupo placebo com uma HR de 0,692 (IC 95%: 0,548; 0,875). A SLP2 mediana foi 32,3 meses (IC 95%: 27,6; 38,3) no grupo placebo e não foi atingida (IC 95%: 39,4; NE) no grupo ribociclib. Observaram-se resultados semelhantes no subgrupo IANE, com uma HR de 0,660 (IC 95%: 0,503; 0,868) e uma SLP2 mediana de 32,3 meses (IC 95%: 26,9; 38,3) no grupo placebo *versus* não atingida (IC 95%: 39,4; NE) no grupo ribociclib.

Estudo CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kryxana foi avaliado no estudo clínico de fase III multicêntrico, controlado por placebo, aleatorizado na razão 2:1 em dupla ocultação, para o tratamento de 726 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado, com recetores hormonais positivos, HER2-negativo que não receberam ou receberam apenas uma linha de tratamento endócrino prévio, em associação com fulvestrant *versus* fulvestrant em monoterapia.

Os doentes incluídos neste estudo tinham uma mediana de idade de 63 anos (intervalo 31 a 89). 46,7% dos doentes tinham mais de 65 anos de idade, incluindo 13,8% dos doentes com 75 anos de idade ou mais. Os doentes incluídos eram Caucasianos (85,3%), Asiáticos (8,7%) ou Negros (0,7%) e quase todos os doentes (99,7%) tinham um estado de *performance* ECOG de 0 ou 1. Foram incluídos neste estudo doentes em primeira e segunda linha (dos quais 19,1% tinham doença metastática *de novo*). Antes da inclusão no estudo 42,7% dos doentes tinham recebido quimioterapia em contexto adjuvante e 13,1% em contexto neoadjuvante, enquanto que 58,5% tinham recebido terapêutica endócrina em contexto adjuvante e 1,4% em contexto neoadjuvante e 21% tinham recebido terapêutica endócrina prévia em contexto de cancro da mama avançado. No estudo F2301 21,2% tinham apenas doença óssea e 60,5% tinham doença visceral.

Análise Primária

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi atingido na análise realizada após 361 acontecimentos de sobrevivência livre de progressão (SLP) com base na avaliação do investigador utilizando os critérios RECIST v1.1 no conjunto total em análise (todos os doentes aleatorizados, *cut-off* 3 de novembro de 2017). A mediana do tempo de seguimento à data da análise primária da SLP foi de 20,4 meses.

No conjunto total em análise, os resultados de eficácia primários demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa da SLP nos doentes a receber Kryxana mais fulvestrant em comparação com os doentes a receber placebo mais fulvestrant (*hazard ratio* de 0,593; IC 95%: 0,480; 0,732, valor-p teste de log-rank estratificado unilateral $4,1 \times 10^{-7}$), com uma redução estimada de 41% do risco relativo de progressão ou morte a favorecer o grupo Kryxana mais fulvestrant.

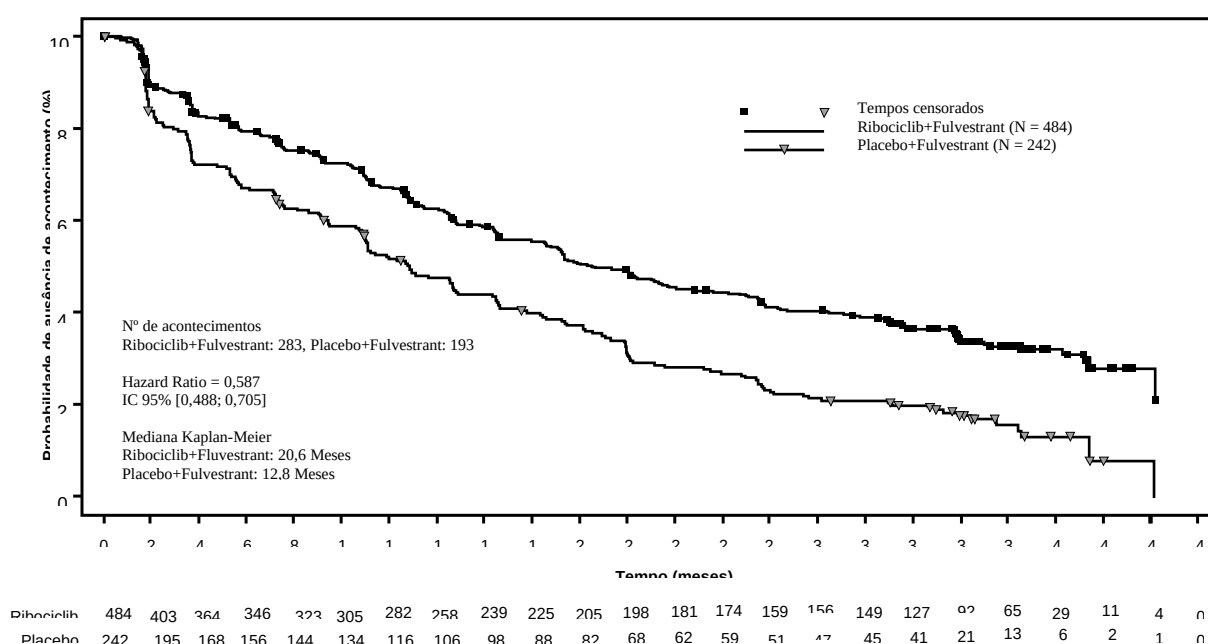
Os resultados de eficácia primários foram suportados por uma auditoria central randomizada a um subgrupo de 40% das imagens com avaliação radiológica central independente em ocultação (*hazard ratio* de 0,492; IC 95%: 0,345; 0,703)

Foi realizada uma atualização descritiva da SLP no momento da segunda análise interina da SG, e os resultados atualizados de SLP na população global e nos subgrupos baseados em terapêutica endócrina prévia, estão resumidos na Tabela 13 e a curva de Kaplan-Meier é apresentada na Figura 6.

Tabela 13 MONALEESA-3 (F2301) – Resultados de SLP atualizados com base em avaliação do investigador (cut-off 3 de junho de 2019)

	Kryxana mais fulvestrant N=484	Placebo mais fulvestrant N=242
Sobrevivência livre de progressão na população global do estudo		
Número de acontecimentos - n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,587 (0,488; 0,705)	
Subgrupo contexto primeira linha^a	Kryxana mais fulvestrant n=237	Placebo mais fulvestrant n=128
Número de acontecimentos - n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,546 (0,415; 0,718)	
Subgrupo contexto segunda linha ou recidiva precoce^b	Kryxana mais fulvestrant n=237	Placebo mais fulvestrant n=109
Número de acontecimentos - n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
SLP mediana [meses] (IC 95%)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,571 (0,443; 0,737)	
IC=intervalo de confiança		
^a doentes com cancro da mama avançado <i>de novo</i> sem terapêutica endócrina prévia, e doentes que recidivaram após terem completado 12 meses de terapêutica endócrina neo(adjuvante).		
^b doentes cuja doença recidivou durante terapêutica adjuvante ou nos 12 meses que completavam de terapêutica endócrina neo(adjuvante), e doentes que tiveram progressão após uma linha de terapêutica endócrina para doença avançada		

Figura 6 MONALEESA-3 (F2301) – Curva de Kaplan-Meier da SLP baseada na avaliação do investigador (CTA) (cut-off 3 de junho de 2019)



Os resultados de eficácia para taxa de resposta global (ORR) e taxa de benefício clínico (CBR) por avaliação do investigador com base em *RECIST* v1.1 são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 MONALEESA-3 – Resultados de eficácia (ORR, CBR) baseados na avaliação do investigador (cut-off 3 de novembro de 2017)

Análise	Kryxana mais fulvestrant (%, IC 95%)	Placebo mais fulvestrant (%, IC 95%)
Análise do conjunto total	N=484	N=242
Taxa de resposta global (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Taxa de benefício clínico (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Doentes com doença mensurável	n=379	n=181
Taxa de resposta global^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Taxa de benefício clínico^b	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)
^a ORR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial		
^b CBR: proporção de doentes com resposta completa + resposta parcial (+ doença estável ou resposta não completa/Doença não progressiva ≥24 semanas)		

Hazard ratios baseadas em análises do subgrupos pré-especificados de doentes tratados com Kryxana mais fulvestrant demonstraram um benefício consistente transversal aos diferentes subgrupos incluindo idade, tratamento prévio (precoce ou avançado), quimioterapia adjuvante/neoadjuvante ou terapêutica hormonal prévias, envolvimento do fígado e/ou pulmão e doença metastática óssea apenas.

Análise SG

Na segunda análise de SG o estudo atingiu o seu parâmetro secundário, demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa na SG.

Os resultados desta análise final da SG na população global do estudo e a análise por subgrupos são apresentados na Tabela 15 e na Figura 7.

Tabela 15 MONALEESA-3 (F2301) resultados de eficácia (SG) (cut-off 3 de junho de 2019)

	Kryxana mais fulvestrant	Placebo mais fulvestrant
População global do estudo	N=484	N=242
Número de acontecimentos - n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
SG mediana [meses] (IC 95%)	NE (NE; NE)	40 (37; NE)
HR (IC 95%) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
Valor p ^b	0,00455	
Subgrupo contexto primeira linha	n=237	n=128
Número de acontecimentos - n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (IC 95%) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Subgrupo contexto segunda linha ou recidiva precoce	n=237	n=109
Número de acontecimentos - n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (IC 95%) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	

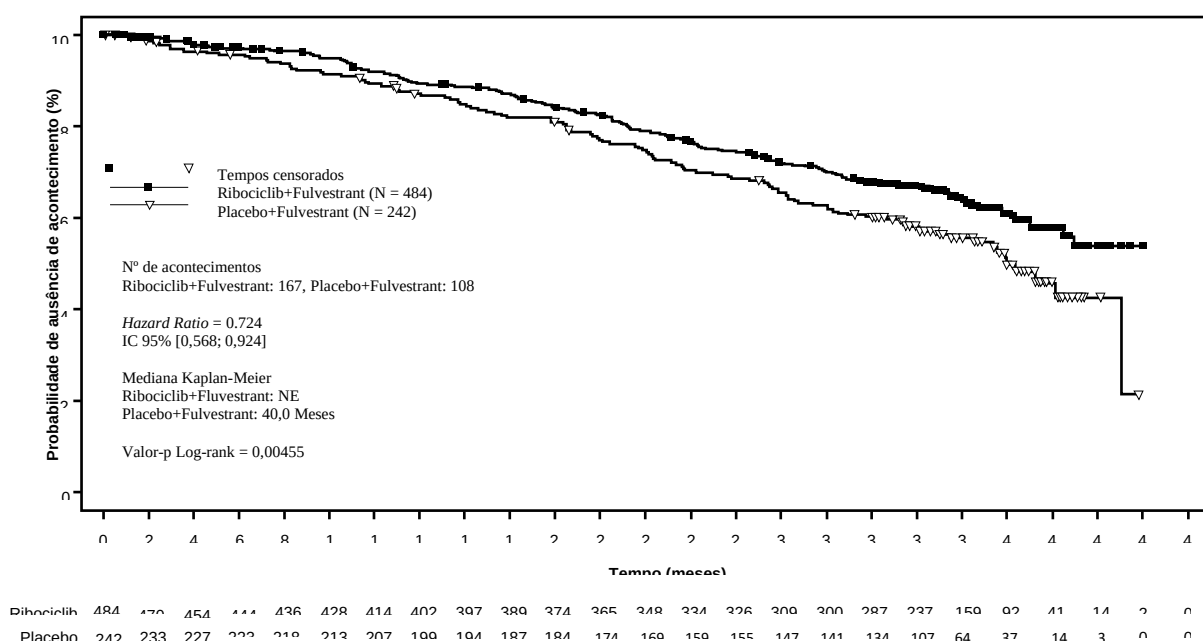
NE = Não estimável

^a Hazard ratio obtido através de modelo Cox PH estratificado de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, terapêutica endócrina prévia.

^b Valor-p unilateral obtido através de teste log-rank estratificado de acordo com metástases no pulmão e/ou fígado, terapêutica endócrina prévia por TRI. Valor-p é unilateral e é comparado contra o limite de 0,01129 como determinado pela função de consumo alfa de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) para um nível de significância global de 0,025.

^c Hazard ratio obtida através de modelo Cox PH não estratificado.

Figura 7 MONALEESA-3 (F2301) Curva Kaplan-Meier de SG (análise do conjunto completo de dados [Conjunto total em análise [CTA]) (cut-off 3 de junho de 2019)



O teste de Log-rank e o modelo Cox são estratificados por metástases de pulmão e/ou fígado, quimioterapia prévia para doença avançada, e parceiro endócrino por TRI.

O tempo até progressão em terapêutica de próxima linha ou morte (SLP2) em doentes no grupo Kryxana foi mais longo em comparação com doentes no grupo placebo (HR: 0,670 [IC 95%: 0,542; 0,830]) na população global do estudo. A SLP2 mediana foi 39,8 meses (IC 95%: 32,5; NE) para o grupo Kryxana e 29,4 meses (IC 95%: 24,1; 33,1) no grupo placebo.

Doentes idosos

De todos os doentes que receberam Kryxana nos estudos MONALEESA-2 e MONALEESA-3, proporções representativas de doentes tinham ≥ 65 anos e ≥ 75 anos de idade (ver secção 5.1). De forma geral, não se observaram diferenças na segurança ou efetividade de Kryxana entre estes doentes e os doentes mais jovens (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal

Nos três estudos principais (MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7), foram tratados com ribociclib 510 (53,8%) doentes com função renal normal, 341 (36%) doentes com compromisso renal ligeiro e 97 (10,2%) doentes com compromisso renal moderado. Não foi incluído nenhum doente com compromisso renal grave. Os resultados de SLP foram consistentes nos doentes com compromisso renal ligeiro e moderado que receberam ribociclib na dose inicial de 600 mg comparativamente com aqueles com função renal normal. O perfil de segurança foi consistente de forma geral e transversalmente nas coortes renais (ver secção 4.8).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kryxana em todos os subgrupos da população pediátrica em cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de ribociclib foi investigada em doentes com cancro avançado após doses diárias orais de 50 mg a 1.200 mg. Indivíduos saudáveis receberam doses orais de 400 mg a 600 mg ou doses diárias repetidas (8 dias) de 400 mg.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de ribociclib é desconhecida.

O tempo para atingir a $C_{\max}$ ($T_{\max}$) após administração oral de ribociclib foi entre 1 e 4 horas. Ribociclib apresentou aumentos na exposição ligeiramente superiores aos proporcionais ($C_{\max}$ e AUC) em todas as doses testadas (50 a 1.200 mg). Após administração diária repetida, o estado estacionário foi geralmente atingido após 8 dias e ribociclib acumulou com uma taxa média geométrica de acumulação de 2,51 (intervalo: 0,97 a 6,40).

Efeito dos alimentos

Comparativamente com o estado em jejum, a administração oral de uma dose única de comprimidos revestidos por película 600 mg ribociclib com uma refeição rica em calorias e com elevado teor de gordura, não teve efeito sobre a taxa e extensão de absorção de ribociclib.

Distribuição

A ligação de ribociclib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi aproximadamente 70% e foi independente da concentração (10 a 10.000 ng/ml). Ribociclib foi igualmente distribuído entre os glóbulos vermelhos e o plasma com um rácio mediano *in vivo* sangue-plasma de 1,04. O volume aparente de distribuição no estado estacionário (V_{ss}/F) foi de 1.090 L com base na análise farmacocinética da população.

Biotransformação

Os estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que ribociclib é eliminado essencialmente por via hepática principalmente via CYP3A4 no ser humano. Após administração oral de uma dose única de 600 mg de ribociclib [¹⁴C] a seres humanos, as principais vias metabólicas para ribociclib incluíram oxidação (desalquilação, C e/ou N-oxigenação, oxidação (-2H)) e combinações entre elas. Conjugados de Fase II de metabolitos de fase I de ribociclib incluíram N-acetilação, sulfatação, conjugação de cisteína, glicosilação e glucoronidação. Ribociclib foi a principal entidade derivada do fármaco encontrada no plasma. Os principais metabolitos em circulação incluíam metabolito M13 (CCI284, N-hidroxilação), M4 (LEQ803, N-desmetilação), e M1 (glucoronido secundário). A atividade clínica (farmacológica e de segurança) de ribociclib deveu-se primariamente ao fármaco principal, com contributo negligenciável dos metabolitos circulantes.

Ribociclib foi extensivamente metabolizado, com o fármaco inalterado representando 17,3% e 12,1% da dose nas fezes e urina, respetivamente. O metabolito LEQ803 foi um metabolito significativo nas excreções representando aproximadamente 13,9% e 3,74% da dose administrada nas fezes e na urina, respetivamente. Foram detetados muitos outros metabolitos tanto nas fezes como na urina em menores quantidades ($\leq 2,78\%$ da dose administrada).

Eliminação

A média geométrica plasmática efetiva da semi-vida (baseada no rácio de acumulação) foi 32,0 horas (63% CV) e a média geométrica aparente da depuração oral (CL/F) foi de 25,5 l/hr (66% CV) no estado estacionário com 600 mg em doentes com cancro avançado. A média geométrica aparente da semivida plasmática terminal ($T_{1/2}$) de ribociclib variou entre 29,7 e 54,7 horas e a média geométrica CL/F de ribociclib variou entre 39,9 e 77,5 l/hr com 600 mg em estudos com indivíduos saudáveis.

Ribociclib e os seus metabolitos são eliminados principalmente nas fezes, com uma pequena contribuição da via renal. Em 6 indivíduos saudáveis do sexo masculino, após uma dose única oral de ribociclib [¹⁴C], 91,7% do total da dose radioativa administrada foi recuperada em 22 dias; as fezes foram a principal via de excreção (69,1%), com 22,6% da dose recuperada na urina.

Linearidade/não-linearidade

Ribociclib apresentou aumentos de exposição ligeiramente superiores aos proporcionais (C_{max} e AUC) em todas as doses de 50 mg a 1.200 mg após doses únicas e doses repetidas. Esta análise é limitada pela pequena dimensão das amostras para a maioria dos coortes de dose sendo a maioria dos dados provenientes do coorte da dose de 600 mg dose.

Populações especiais

Compromisso renal

O efeito da função renal na farmacocinética de ribociclib foi avaliado num estudo sobre compromisso renal que incluiu 14 indivíduos saudáveis com função renal normal (Taxa de Filtração Glomerular absoluta [TFGa] ≥ 90 ml/min), 8 indivíduos com compromisso renal ligeiro (TFGa 60 a <90 ml/min), 6 indivíduos com compromisso renal moderado (TFGa 30 a <60 ml/min), 7 indivíduos com compromisso renal grave (TFGa 15 a <30 ml/min) e 3 indivíduos com insuficiência renal terminal (IRT) (TFGa <15 ml/min) com uma dose única de ribociclib de 400 mg.

AUC_{inf} aumentou 1,6 vezes, 1,9 vezes e 2,7 vezes, e C_{max} aumentou 1,8 vezes, 1,8 vezes e 2,3 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, em relação à exposição em doentes como função renal normal. Uma vez que os estudos de eficácia e segurança de ribociclib incluíram uma grande proporção de doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 5.1), os dados dos indivíduos com compromisso renal moderado ou grave do estudo do compromisso renal foram também comparados com os dados agregados dos indivíduos com função renal normal e compromisso renal ligeiro. Comparativamente aos dados agregados dos indivíduos com função renal normal e

compromisso renal ligeiro, AUC_{inf} aumentou 1,6 vezes e 2,2 vezes e C_{max} aumentou 1,5 vezes e 1,9 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado e grave, respetivamente. A diferença no número de vezes não foi calculada para os indivíduos com IRT devido ao reduzido número de indivíduos, mas os resultados indicam um aumento semelhante ou um pouco maior na exposição ao ribociclib comparativamente com indivíduos com compromisso renal grave.

O efeito da função renal na farmacocinética de ribociclib foi também avaliado em doentes com cancro incluídos nos estudos de eficácia e segurança onde os doentes receberam a dose inicial de 600 mg (ver secção 5.1). Numa análise por subgrupos dos dados de farmacocinética de estudos com doentes com cancro após administração oral de 600 mg de ribociclib, em dose única ou em doses repetidas, a AUC_{inf} e C_{max} de ribociclib em doentes com compromisso renal ligeiro ($n=57$) ou moderado ($n=14$) foram comparáveis à AUC_{inf} e C_{max} em doentes com função renal normal ($n=86$), o que sugere que o compromisso renal ligeiro ou moderado não tem efeito clinicamente relevante na exposição de ribociclib.

Compromisso hepático

Com base num estudo farmacocinético em indivíduos sem cancro com compromisso hepático, o compromisso hepático ligeiro não teve efeito sobre a exposição de ribociclib (ver secção 4.2). A exposição média para ribociclib foi aumentada menos de 2 vezes em doentes com compromisso moderado (média geométrica do rácio [GMR]: 1,44 para C_{max} ; 1,28 para AUC_{inf}) e compromisso grave (GMR: 1,32 para C_{max} ; 1,29 para AUC_{inf}) (ver secção 4.2).

Com base numa análise farmacocinética da população que incluiu 160 doentes com cancro da mama com função hepática normal e 47 doentes com compromisso hepático ligeiro, o compromisso hepático ligeiro não teve efeito sobre a exposição de ribociclib, suportando os resultados do estudo dedicado sobre compromisso hepático. Ribociclib não foi estudado em doentes com cancro da mama com compromisso hepático moderado ou grave.

Efeito da idade, peso, género e raça

A análise farmacocinética da população mostrou que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade, peso corporal ou género sobre a exposição sistémica de ribociclib que necessitasse de um ajuste de dose. Os dados sobre as diferenças na farmacocinética devido à raça são demasiado limitados para tirar conclusões.

Dados sobre interações *in vitro*

Efeito do ribociclib sobre enzimas do citocromo P450

In vitro, ribociclib é um inibidor reversível da CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4/5 e um inibidor dependente do tempo da CYP3A4/5, em concentrações clinicamente relevantes. Avaliações *in vitro* indicaram que Kryxana não tem potencial para inibir as atividades da CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes. Ribociclib não tem potencial para inibição dependente do tempo da CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6, nem indução da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Os dados *in vitro* indicam que ribociclib não tem potencial para induzir enzimas UGT ou as enzimas CYP, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 via PXR. Assim, é pouco provável que Kryxana afete os substratos destas enzimas. Os dados *in vitro* não são suficientes para excluir o potencial de ribociclib para induzir a CYP2B6 via CAR.

Efeito dos transportadores sobre ribociclib

Ribociclib é um substrato para gp-P *in vitro*, mas com base nos dados de equilíbrio da massa a inibição de gp-P ou BCRP é improvável que afete a extensão da absorção oral de ribociclib em doses terapêuticas. Ribociclib não é um substrato para os transportadores da absorção hepática OATP1B1, OATP1B3 ou OCT-1 *in vitro*.

Efeito do ribociclib sobre os transportadores

Avaliações *in vitro* indicaram que ribociclib tem potencial para inibir as atividades dos transportadores

gp-P, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1 OCT2, MATE1 e BSEP. Ribociclib não inibiu OAT1, OAT3 ou MRP2 em concentrações clinicamente relevantes *in vitro*.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança

Estudos de segurança cardíaca *in vivo* em cães demonstraram prolongamento do intervalo QTc relacionado com a dose e a concentração com uma exposição que se esperava ser atingida em doentes após administração da dose recomendada de 600 mg. Existe também potencial para induzir incidência de contrações ventriculares prematuras (CVP) em doses elevadas (aproximadamente 5 vezes a C_{max} clínica esperada).

Toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida (esquema de tratamento de 3 semanas de tratamento/1 semana sem tratamento) de até 27 semanas de duração em ratos e até 39 semanas de duração em cães, revelaram o sistema hepatobiliar (alterações proliferativas, colestase, cálculos biliares, e bÍlis espástica) como órgão-alvo primário de toxicidade de ribociclib. Os órgãos-alvo associados com a ação farmacológica de ribociclib nos estudos de dose repetida incluíram medula óssea (hipocelularidade), sistema linfóide (depleção linfóide), mucosa intestinal (atrofia), pele (atrofia), osso (diminuição da formação óssea), rim (degeneração concomitante e regeneração das células epiteliais tubulares) e testículos (atrofia). Para além das alterações atróficas observadas nos testículos, que mostraram uma tendência para a reversibilidade, todas as outras alterações foram totalmente reversíveis após um período de 4 semanas sem tratamento. A exposição a ribociclib em animais nos estudos de toxicidade foi geralmente menor ou igual à observada em doentes a receber doses múltiplas de 600 mg/dia (com base na AUC).

Toxicidade reprodutiva/Fertilidade

Ribociclib demonstrou fetotoxicidade e teratogenicidade em doses que não mostraram toxicidade materna em ratos ou coelhos. Após exposição pré-natal, observaram-se aumentos da incidência de perda após implantação e peso fetal reduzido em ratos e ribociclib foi teratogénico em coelhos com exposições iguais ou inferiores a 1,5 vezes a exposição em humanos, respetivamente, na dose máxima recomendada de 600 mg/dia com base na AUC.

Em ratos, observaram-se pesos mais baixos dos fetos acompanhados por alterações esqueléticas consideradas transitórias e/ou relacionadas com os pesos mais baixos dos fetos. Em coelhos, observaram-se efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal conforme evidenciados pelo aumento de incidência de anomalias (malformações e alterações esqueléticas, viscerais e externas) e desenvolvimento fetal (pesos mais baixos dos fetos). Estes achados incluíram lóbulos pulmonares reduzidos/pequenos e vasos adicionais no arco aórtico e hérnia no diafragma, lóbulo acessório ausente ou lóbulos pulmonares fundidos (parcialmente) e lóbulos pulmonares acessórios reduzidos/pequenos (30 e 60 mg/kg), décima terceira costela extra/rudimentar e osso hióide deformado e número reduzido de falanges no pólex. Não houve evidência de mortalidade embrio-fetal.

Num estudo de fertilidade realizado em ratos fêmea, ribociclib não afetou a função reprodutiva, a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário inicial em qualquer dose até 300 mg/kg/dia (que é provavelmente uma exposição igual ou inferior à exposição clínica dos doentes à dose máxima recomendada de 600 mg/dia com base na AUC).

Ribociclib não foi avaliado em estudos de fertilidade masculina. Contudo, estudos de toxicidade em ratos e cães revelaram alterações atróficas dos testículos em exposições iguais ou inferiores à exposição em humanos na dose máxima recomendada de 600 mg/dia com base na AUC. Estes efeitos podem estar ligados a um efeito anti-proliferativo direto sobre as células germinativas celulares resultando em atrofia dos túbulos seminíferos.

Ribociclib e os seus metabolitos passaram rapidamente para o leite no rato. A exposição a ribociclib era maior no leite do que no plasma.

Genotoxicidade

Estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos *in vitro* e em sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo* com e sem ativação metabólica não revelaram evidência de um potencial genotóxico de ribociclib.

Carcinogénese

A carcinogenicidade de ribociclib foi avaliada num estudo de 2 anos em ratos.

A administração oral de ribociclib durante 2 anos resultou num aumento da incidência de tumores epiteliais endometriais e hiperplasia glandular e escamosa no útero/cérvix de ratos fêmea a doses ≥ 300 mg/kg/dia, assim como num aumento da incidência de tumores foliculares nas glândulas tiróides de ratos macho na dose de 50 mg/kg/dia. A exposição média no estado estacionário (AUC_{0-24h}) em ratos fêmea e macho nos quais se observaram alterações neoplásicas foi 1,2 e 1,4 vezes a atingida em doentes na dose recomendada de 600 mg/dia, respetivamente. A exposição média no estado estacionário (AUC_{0-24h}) em ratos fêmea e macho nos quais se observaram alterações neoplásicas foi 2,2 e 2,5 vezes a atingida em doentes na dose 400 mg/dia, respetivamente.

Alterações proliferativas não-neoplásicas adicionais consistiram num aumento dos focos de fígado alterado (células basofílicas e claras) e hiperplasia das células intersticiais do testículo (Leydig), em ratos macho a doses ≥ 5 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia, respetivamente.

Os efeitos no útero/cérvix e nas células intersticiais testiculares (Leydig) podem estar relacionados com hipoprolactinemia prolongada resultante da inibição CDK4 da função celular lactotrófica na hipófise, alterando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Potenciais mecanismos para as observações na tiroide dos machos incluem a indução de uma enzima microsomal no fígado específica dos roedores e/ou a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-testículos-tiroide secundária a hipoprolactinemia persistente no alvo.

Qualquer potencial aumento da razão de estrogénio/progesterona em humanos, através deste mecanismo, seria compensado pela ação inibitória da terapêutica antiestrogénio concomitante sobre a síntese de estrogénio, uma vez que em humanos Kryxana é indicado em associação com agentes que diminuem o estrogénio.

Considerando as diferenças importantes entre roedores e humanos no que diz respeito à síntese e função da prolactina, não se espera que este mecanismo de ação tenha consequências em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Crospovidona tipo A
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Estearato de magnésio
Silica coloidal anidra

Revestimento

Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Lecitina de soja (E322)
Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PVC/PCTFE (polivinilclorido/policlorotrifluoroetileno) ou blisters PA/AL/PVC (poliamida/alumínio/polivinilclorido) contendo 14 ou 21 comprimidos revestidos por película.

Embalagens unitárias contendo 21, 42 ou 63 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 63 (3 embalagens de 21), 126 (3 embalagens de 42) ou 189 (3 embalagens de 63) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Overseas Investments AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel, Suíça

Fabricante

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Eslovênia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1221/001-012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2017 (UE)

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

20 Julho 2022 (UE).

Lista I – Medicamento sujeito a receita medica.