

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kisqali® 200 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Ribociclibsuccinat, entsprechend 200 mg Ribociclib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,344 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

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

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie angewendet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Dosierung

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

Kisqali sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer angewendet werden. Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des Aromatasehemmers zu entnehmen.

Kisqali kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patientinnen sollten angehalten werden, die Dosis jeden Tag unge-

**Tabelle 1 Empfohlene Richtwerte zur Dosisanpassung**

	Kisqali	
	Dosis	Anzahl an 200-mg-Tabletten
Anfangsdosis	600 mg/Tag	3
Erste Dosisverringering	400 mg/Tag	2
Zweite Dosisverringering	200 mg*/Tag	1

\* Sollte eine weitere Dosisreduktion auf unter 200 mg/Tag erforderlich sein, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden.

fähr zur gleichen Zeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen. Falls die Patientin sich nach der Einnahme erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verschriebene Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

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

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

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali sollte ein EKG ausgewertet werden. Nach Behandlungsbeginn sollte etwa am Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich. Bei Auftreten einer QTcF-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Siehe Tabellen 4 und 5 auf Seite 2

Zur Dosismodifikation und zu anderen relevanten Sicherheitsinformationen des gleichzeitig gegebenen Aromatasehemmers wird im Falle von Toxizitäten auf die entsprechenden Fachinformation verwiesen.

Dosisanpassung bei Anwendung von Kisqali mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Stattdessen ist die Anwendung eines Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial einer CYP3A4-Hemmung zu erwägen. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten müssen, sollte die Kisqali-Dosis auf 400 mg einmal täglich verringert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

Besondere Patientengruppen Nierenfunktionsstörungen

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt. Diese Patientinnen sollten eng auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, da bei dieser Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kisqali vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Basierend auf einer Pharmakokinetikstudie mit gesunden Probanden und Probanden mit Leberfunktionsstörung ohne Krebs ist im Fall einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) keine Dosisanpassung erforderlich. Patientinnen mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) können eine erhöhte (weniger als das 2-Fache) Exposition gegenüber Ribociclib aufweisen, sodass eine Anfangsdosis von

# Kisqali® 200 mg Filmtabletten Novartis Pharma

**Tabelle 2 Dosisanpassung und Management – Neutropenie**

	<b>Grad 1 oder 2*</b> (ANC 1.000/mm <sup>3</sup> bis ≤ UNG)	<b>Grad 3*</b> (ANC 500 bis < 1.000/mm <sup>3</sup> )	<b>Febrile Neutropenie**</b> <b>Grad 3*</b>	<b>Grad 4*</b> (ANC < 500/mm <sup>3</sup> )
<b>Neutropenie</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Bei erneutem Auftreten einer Grad 3-Toxizität: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf ≤ Grad 2, dann Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.

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

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

ANC: Absolute Neutrophilenzahl; UNG: Untere Normgrenze

**Tabelle 3 Dosisanpassung und Management – Hepatobiliäre Toxizität**

	<b>Grad 1*</b> (> ONG – 3 x ONG)	<b>Grad 2*</b> (> 3 bis 5 x ONG)	<b>Grad 3*</b> (> 5 bis 20 x ONG)	<b>Grad 4*</b> (> 20 x ONG)
<b>Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert**, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als 2 x ONG</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich.	Ausgangswert Grad < 2: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 2 erneut erreicht, Behandlung mit Kisqali mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Ausgangswert Grad = 2: Keine Dosisunterbrechung.	Dosisunterbrechung von Kisqali bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann auf der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, Kisqali absetzen.	Kisqali absetzen.

**Gleichzeitige Erhöhung von AST und/oder ALT zusammen mit einer Zunahme des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase** Wenn bei Patientinnen unabhängig vom Grad des Ausgangswerts eine Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 x ONG und von Gesamtbilirubin auf > 2 x ONG auftritt, ist Kisqali abzusetzen.

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

\*\* Ausgangswert = Wert vor Behandlungsbeginn

ONG: Obere Normgrenze

**Tabelle 4 Dosisanpassung und Management – QT-Verlängerung**

<b>EKGs mit QTcF &gt; 480 ms</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis sollte unterbrochen werden.</li> <li>Verbessert sich die QTcF-Verlängerung auf &lt; 481 ms, ist die Behandlung auf gleicher Dosisstufe wieder aufzunehmen.</li> <li>Steigt QTcF erneut auf ≥ 481 ms, ist die Dosis auszusetzen, bis QTcF auf &lt; 481 ms fällt, und anschließend die Behandlung mit Kisqali mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufzunehmen.</li> </ol>
<b>EKGs mit QTcF &gt; 500 ms</b>	<p>Liegt die QTcF bei mindestens 2 unterschiedlichen EKG-Messungen über 500 ms, ist Kisqali vorübergehend abzusetzen, bis QTcF auf &lt; 481 ms fällt. Anschließend kann die Behandlung mit Kisqali mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden.</p> <p>Im Fall einer Verlängerung des QTcF-Intervalls auf mehr als 500 ms oder einer Veränderung um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert in Kombination mit <i>Torsade de Pointes</i>, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie muss Kisqali dauerhaft abgesetzt werden.</p>

**Tabelle 5 Dosisanpassung und Management – Andere Toxizitäten\***

<b>Andere Toxizitäten</b>	<b>Grad 1 oder 2**</b>	<b>Grad 3**</b>	<b>Grad 4**</b>
	Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 1, dann die Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, die Behandlung mit Kisqali auf der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.	Kisqali absetzen.

\* Nicht eingeschlossen sind Neutropenie, Hepatotoxizität und Verlängerung des QT-Intervalls.

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

einmal täglich 400 mg Kisqali empfohlen wird. Ribociclib wurde nicht bei Brustkrebspatientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kisqali bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Ältere Patientinnen**

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

Art der Anwendung

Kisqali wird einmal täglich zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und vor dem Einnehmen weder zerkaut, zerdrückt noch zerteilt werden. Tabletten, die zerbrochen sind oder Risse bzw. sonstige Beschädigungen aufweisen, dürfen nicht eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Kritische viszerale Erkrankung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib wurde bei Patienten mit kritischer viszeraler Erkrankung nicht untersucht.

Neutropenie

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

Hepatobiliäre Toxizität

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

Basierend auf dem Schweregrad der Transaminasen-Anstiege muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 3 auf Seite 2 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8) beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Empfehlungen für Patientinnen mit um  $\geq 3$  Grad erhöhten AST/ALT-Ausgangswerten liegen nicht vor.

Verlängerung des QT-Intervalls

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

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

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

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

Die Anwendung von Kisqali zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des QTcF-Intervalls kommen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1). Wenn die Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Dosis auf einmal täglich 400 mg zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Basierend auf der während der Behandlung beobachteten QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 4 auf Seite 2 (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2) beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

CYP3A4-Substrate

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

Phospholipide aus Sojabohnen

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Substanzen, die die Ribociclib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Ribociclib wird vor allem über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, welche die Enzymaktivität von CYP3A4 beeinflussen, das pharmakokinetische Profil von Ribociclib verändern. Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ritonavir (zweimal täglich 100 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 400 mg Ribociclib erhöhte bei gesunden Probanden die Exposition

gegenüber Ribociclib ( $AUC_{inf}$ ) und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um das 3,21- bzw. das 1,7-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Ribociclib.  $C_{max}$  und  $AUC_{last}$  von LEQ803 (ein bedeutender Metabolit von Ribociclib, mit weniger als 10% der Exposition der Muttersubstanz) verringerten sich um 96% bzw. 98%.

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

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

Physiologie basierte pharmakokinetische Simulationen legen nahe, dass bei einer Dosierung von 600 mg Ribociclib ein moderater CYP3A4-Inhibitor (Erythromycin) im *Steady-State*  $C_{max}$  und AUC von Ribociclib um den Faktor 1,2 bzw. 1,3 erhöhen könnte. Bei Patientinnen, deren Ribociclib-Dosis auf 400 mg einmal täglich verringert wurde, wurde die Zunahme von  $C_{max}$  und AUC im *Steady-State* auf das 1,4- bzw. das 2,1-Fache geschätzt. Dieser Effekt wird bei einer Dosis von 200 mg einmal täglich auf das 1,7- bzw. das 2,8-Fache geschätzt. Bei Beginn einer Behandlung mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung von Ribociclib erforderlich. Dennoch ist ein Monitoring von Nebenwirkungen durch Ribociclib zu empfehlen.

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



# Kisqali® 200 mg Filmtabletten Novartis Pharma

## Substanzen, die die Ribociclib-Plasmakonzentrationen verringern können

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

Der Effekt von moderaten CYP3A4-Induktoren auf die Ribociclib-Exposition wurde nicht untersucht. Physiologie basierte pharmakokinetische Simulationen lassen vermuten, dass ein moderater CYP3A4-Induktor (Efavirenz) in *Steady-State*  $C_{max}$  und AUC von Ribociclib um 51 % bzw. 70 % verringern könnte. Die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Induktoren kann daher das Risiko einer verringerten Exposition und folglich das Risiko beeinträchtigter Wirksamkeit mit sich bringen, vor allem bei Patientinnen, die mit 400 mg oder 200 mg Ribociclib einmal täglich behandelt werden.

## Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Kisqali verändert werden können

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

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

Arzneistoffen durch Ribociclib erhöht werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribociclib in einer Dosis von 600 mg mit folgenden CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden: Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam.

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

Derzeit ist nicht bekannt, ob Kisqali die Wirksamkeit von systemisch wirksamen, hormonellen Kontrazeptiva verringert.

## Substanzen, die Substrate von Transportern sind

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

## Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

## Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen

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

## Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol

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

## Zu erwartende Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Kisqali und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wie etwa Antiarrhythmika (einschließlich aber nicht

beschränkt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol), und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern (einschließlich aber nicht beschränkt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil, Pimozid und intravenös verabreichtes Ondansetron), ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Vor Behandlungsbeginn mit Kisqali ist der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.

Tierexperimentelle Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Ribociclib den Fetus schädigen kann, wenn es bei Schwangeren angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3).

Weitere Informationen zu Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, siehe Abschnitt 5.3.

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung der Sicherheit von Kisqali basiert auf Daten von insgesamt 898 Patientinnen, von denen 568 Ribociclib in der empfohlenen Dosierung von 600 mg nach dem vorgeschlagenen Behandlungsschema für 600 mg Ribociclib erhielten (Tag 1 bis 21 in einem 28-tägigen Zyklus), und von denen 381 mit Ribociclib in Kombination mit 2,5 mg Letrozol einmal täglich behandelt wurden.

Die unten aufgeführten Sicherheitsdaten basieren auf Daten der klinischen Phase-III-Studie mit einer medianen Expositionsdauer gegenüber Ribociclib plus Letrozol von 13 Monaten (bei 58,1 % der Patientinnen betrug die Exposition  $\geq$  12 Monate).

Eine Dosisverringering aufgrund von Nebenwirkungen, unabhängig von der Kausalität, wurde bei 44,6 % der Patientinnen unter Kisqali plus Letrozol und ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung bei 7,5 % der Patientinnen berichtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen bzw. die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad 3/4 (berichtet mit einer Häufigkeit von  $\geq$  20 % bzw.  $\geq$  2 %), mit einer Häufigkeit, die unter Kisqali plus Letrozol höher war als unter Placebo plus Letrozol, waren: Neutropenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Ataxie und Hautausschlag bzw. Neutropenie, Leukopenie, abnormaler Leberfunktionstest, Lymphopenie, Hypophosphatämie, Erbrechen, Übelkeit, Fatigue und Rückenschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in der klinischen Phase-III-Studie (Tabelle 6) sind nach MedDRA-Systemorganklassen gelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventionen (CIOMS III) definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) sehr selten (< 1/10.000); und nicht bekannt (kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Neutropenie**

Neutropenie war die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung (74,3%) und eine Grad 3 oder 4 Abnahme der Neutrophilenzahlen (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 59,6% der Patientinnen berichtet, die Kisqali plus Letrozol in der Phase-III-Studie erhielten.

Die Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie von Grad 2, 3 oder 4 betrug bei den Patientinnen mit diesem Ereignis im Median 16 Tage. Die Zeit bis zur Rückbildung von Grad ≥ 3 (Normalisierung oder auf < Grad 3) betrug nach Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktion und/oder Abbruch der Behandlung in der Behandlungsgruppe mit Ribociclib plus Letrozol im Median 15 Tage. Eine febrile Neutropenie wurde bei ca. 1,5% der Patientinnen, die in der Phase-III-Studie Kisqali erhielten, berichtet. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber unverzüglich zu berichten.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Neutropenie erfolgt die Behandlung durch Kontrolle der Laborwerte und Aussetzen der Dosis und/oder Dosisanpassung. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund einer Neutropenie war niedrig (0,9%) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Hepatobiliäre Toxizität**

In der klinischen Phase-III-Studie traten Ereignisse hepatobiliärer Toxizität unter Ribociclib plus Letrozol häufiger auf als unter Placebo plus Letrozol (24,0% bzw. 13,6%), wobei bei Patientinnen, die mit Ribociclib plus Letrozol behandelt wurden, über mehr Nebenwirkungen des Grads 3/4 berichtet wurde (11,4% bzw. 3,6%). Es wurden Anstiege der Transaminasen beobachtet. Erhöhungen von ALT (10,2% versus 1,2%) und AST (6,9% versus 1,5%) auf Grad 3 oder 4 wurden sowohl im Ribociclib- als auch im Placeboarm beobachtet. Gleichzeitige Erhöhungen von ALT oder AST auf mehr als das Dreifache des oberen Normbereichs und von Gesamt-Bilirubin auf mehr als das Doppelte des oberen Normbereichs mit alkalischer Phosphatase im Normbereich und ohne Cholestase trat bei 4 (1,2%) Patientinnen auf. Alle Patientinnen erholten sich innerhalb von 154 Tagen,

**Tabelle 6 In der klinischen Phase-III-Studie beobachtete Nebenwirkungen**

Nebenwirkung	Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Harnwegsinfektion	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie	Sehr häufig
Thrombozytopenie, febrile Neutropenie	Häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Verminderter Appetit	Sehr häufig
Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerz, Schlaflosigkeit	Sehr häufig
<b>Augenerkrankungen</b>	
Erhöhter Tränenfluss, trockenes Auge	Häufig
<b>Herzkrankungen</b>	
Synkope	Häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Dyspnoe	Sehr häufig
Epistaxis	Häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Stomatitis, Abdominalschmerzen	Sehr häufig
Dysgeusie, Dyspepsie	Häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Hepatotoxizität <sup>1</sup>	Häufig
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Alopezie, Hautausschlag <sup>2</sup> , Pruritus	Sehr häufig
Erythem	Häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Rückenschmerzen	Sehr häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Fatigue, peripheres Ödem, Asthenie, Fieber	Sehr häufig
<b>Untersuchungen</b>	
Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests <sup>3</sup>	Sehr häufig
Erhöhter Kreatininwert im Blut, Gewichtsverlust, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm	Häufig

<sup>1</sup> Hepatotoxizität: hepatozelluläre Schädigung, arzneimittelbedingter Leberschaden, Hepatotoxizität, Leberversagen (Einzelfall ohne Todesfolge), autoimmune Hepatitis (Einzelfall).

<sup>2</sup> Hautausschlag, einschließlich makulopapulöser Hautausschlag.

<sup>3</sup> Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests: ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht.

nachdem die Behandlung mit Kisqali beendet wurde, auf den Normbereich.

Dosisunterbrechungen und/oder -anpassungen aufgrund von Ereignissen hepatobiliärer Toxizität wurden bei 8,4% der mit Ribociclib plus Letrozol behandelten Patientinnen berichtet, hauptsächlich aufgrund erhöhter ALT-Werte (5,7%) und/oder erhöhter AST-Werte (4,5%). Zu einem Abbruch der Behandlung mit Kisqali plus Letrozol kam es bei 3,0% der Patientinnen aufgrund abnormaler Leberfunktionstests und bei 0,6% aufgrund von Hepatotoxizität (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der klinischen Phase-III-Studie und in einer Phase-Ib-Studie mit Ribociclib plus Letrozol traten 83,8% (31/37) der Grad 3 oder 4 ALT- bzw. AST-Erhöhungen innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf. Unter den Patientinnen mit Grad 3 oder 4

ALT/AST-Erhöhungen in der Ribociclib-plus-Letrozol-Gruppe betrug der Median bis zum Auftreten der Erhöhungen 57 Tage. Die Zeit bis zur Wiederherstellung (Normalisierung oder ≤ Grad 2) betrug in der Ribociclib-plus-Letrozol-Gruppe 24 Tage.

**QT-Verlängerung**

In der klinischen Phase-III-Studie hatten 7,5% der Patientinnen unter Ribociclib plus Letrozol und 2,4% der Patientinnen unter Placebo plus Letrozol mindestens ein Ereignis einer Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich verlängerter QT-Zeit im EKG und Synkope). Eine Auswertung der EKG-Daten (Mittelwert aus 3 Messungen) zeigte, dass eine Patientin (0,3%) im Vergleich zur Baseline einen QTcF-Wert von > 500 ms hatte und neun Patientinnen (2,7%) eine Erhöhung des QTcF-Intervalls um > 60 ms zeigten. *Torsade de Pointes* wurde nicht

# Kisqali® 200 mg Filmtabletten Novartis Pharma

berichtet. Dosisunterbrechungen/-anpassungen wurden bei 0,9% der mit Ribociclib plus Letrozol behandelten Patientinnen aufgrund einer verlängerten QT-Zeit im Elektrokardiogramm und Synkope berichtet.

Eine zentrale Analyse der EKG-Daten (Mittelwert von 3 Messungen) zeigte bei 11 Patientinnen (3,3%) in der Gruppe, die Ribociclib plus Letrozol erhielt, und bei einer Patientin (0,3%) in der Gruppe, die Placebo plus Letrozol erhielt, mindestens einmal einen QTcF-Wert von > 480 ms nach Studienbeginn. Bei den Patientinnen mit einer QTcF-Verlängerung von > 480 ms lag die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten bei 15 Tagen, und diese Veränderungen waren nach Dosisunterbrechung und/oder Dosisverringerung reversibel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle einer Überdosierung mit Kisqali bekannt. Im Falle einer Überdosierung können Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Darüber hinaus können hämatologische (z. B. Neutropenie, Thrombozytopenie) Toxizitäten und möglicherweise QTc-Verlängerungen auftreten. In allen Fällen einer Überdosierung sollten nach Bedarf allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE42

#### Wirkmechanismus

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

Ribociclib verringerte *In vitro* die Phosphorylierung von pRb, was zum Stillstand in der G1-Phase des Zellzyklus und einer verringerten Proliferation in Brustkrebs-Zelllinien führte. Die Behandlung mit Ribociclib als Monotherapie führte *In vivo* zu Tumor-

regressionen, die mit der Hemmung der Phosphorylierung von pRb korreliert.

Bei *In-vivo*-Studien mit Östrogen-positiven Brustkrebs-Xenograft-Modellen, die von Patientinnen gewonnen wurden, führten Kombinationen aus Ribociclib und Antiöstrogenen (wie Letrozol) im Vergleich zu den jeweiligen Einzelsubstanzen zu einer überlegenen Hemmung des Tumorwachstums mit einer anhaltenden Tumorregression und einer Verzögerung des weiteren Wachstums, nachdem die Gabe beendet wurde.

Bei Untersuchung an einer Auswahl von Brustkrebs-Zelllinien mit bekanntem ER-Status erwies sich Ribociclib in den ER-positiven Brustkrebs-Zelllinien als wirksamer als in den ER-negativen Zelllinien.

#### Kardiale Elektrophysiologie

3 aufeinanderfolgende EKGs wurden nach Gabe einer Einzeldosis und nach Erreichen des *Steady-States* aufgezeichnet, um die Wirkung von Ribociclib auf das QTc-Intervall bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung zu beurteilen. In einer Analyse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurden insgesamt 267 Patientinnen untersucht, die mit Ribociclib in Dosen von 50 bis 1.200 mg behandelt wurden, darunter 193 Patientinnen mit Ribociclib-Dosen von 600 mg. Die Analyse deutete darauf hin, dass Ribociclib zu einer konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls führt. Nach Gabe der empfohlenen Dosis von 600 mg betrug die geschätzte mittlere Änderung des QTcF-Werts im Vergleich zum Ausgangswert unter der beobachteten mittleren C<sub>max</sub> im *Steady-State* (2.237 ng/ml) 22,87 ms (90%-KI: 21,6; 24,1) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

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

Insgesamt 668 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 600 mg Kisqali und Letrozol (n = 334) oder Placebo und Letrozol (n = 334), stratifiziert nach vorhandenen Leber- und/oder Lungenmetastasen (Ja [n = 292 (44%)] versus Nein [n = 376 (56%)]). Die demographischen und Krankheitsmerkmale der Studiengruppen waren zur Baseline ausgewogen und vergleichbar. Kisqali wurde als orale Dosis von 600 mg täglich über 21 aufeinanderfolgende Tage gegeben, gefolgt von 7 einnahmefreien Tagen, in Kombination mit 2,5 mg Letrozol einmal täglich über 28 Tage. Es war nicht erlaubt, dass Patientinnen während der Studie oder bei Krankheitsprogression aus der Placebo- in die Kisqali-Gruppe wechseln.

Die in der Studie aufgenommenen Patientinnen waren im Median 62 Jahre alt (Spanne: 23 bis 91). 44,2% der Patientinnen waren älter als 65 Jahre und 69 davon über

75 Jahre. Unter den Patientinnen waren Kaukasier (82,2%), Asiaten (7,6%) und Schwarze (2,5%). Alle Patientinnen hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. Vor Eintritt in die Studie hatten 43,7% der Patientinnen eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten und 52,4% wurden zuvor mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Antihormontherapie behandelt. 34,1% waren *De-novo*-Patientinnen. Bei 20,7% der Patientinnen waren nur die Knochen betroffen, bei 59,0% der Patientinnen lag eine viszerale Erkrankung vor. Eine vorangegangene (neo)adjuvante Therapie mit Anastrozol oder Letrozol musste mindestens 12 Monate vor Randomisierung in die Studie beendet sein.

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

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

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

Aktualisierte Wirksamkeitsdaten (Datenschnitt: 02. Januar 2017) sind in den Tabellen 7 und 8 auf Seite 7 dargestellt.

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

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (OS) zwischen dem Kisqali-plus-Letrozol-Arm und dem Placebo-plus-Letrozol-Arm (HR: 0,746 [95%-KI: 0,517; 1,078]). Die OS-Daten sind weiterhin vorläufig.

Es wurden mehrere vorab definierte PFS-Subgruppenanalysen basierend auf prognostischen Faktoren und Charakteristika zur Baseline durchgeführt, um die interne Konsistenz des Behandlungseffekts zu untersuchen. Eine Verringerung des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod wurde für den Ribociclib-plus-Letrozol-Arm in allen individuellen Patientensubgruppen hinsichtlich Alter, Ethnie, vorheriger adjuvanter

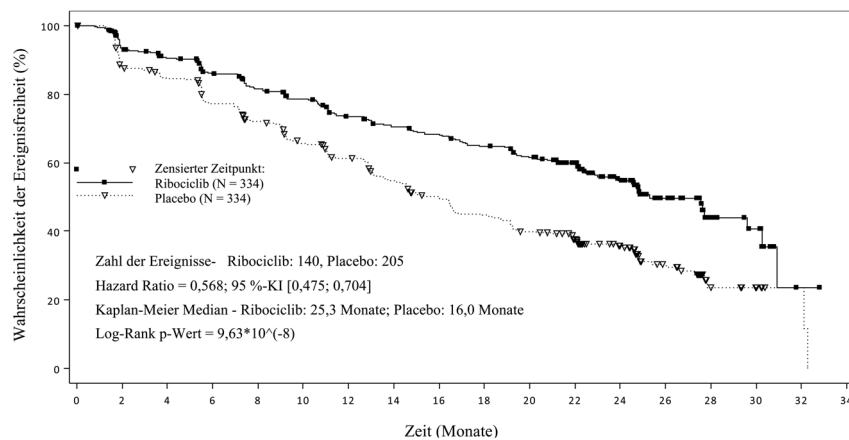


# Novartis Pharma Kisqali® 200 mg Filmtabletten

**Tabelle 7 Ergebnisse zur Wirksamkeit – primäre Wirksamkeitsergebnisse aus MONALEESA-2 (PFS) auf Grundlage der radiologischen Beurteilung durch den Prüfarzt (Datenschnitt: 02. Januar 2017)**

Aktualisierte Analyse (Datenschnitt: 02. Januar 2017)		
	Kisqali plus Letrozol N = 334	Placebo plus Letrozol N = 334
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Medianes PFS [Monate] (95 %-KI)	25,3 (23,0–30,3)	16,0 (13,4–18,2)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-Wert <sup>a</sup>	9,63 × 10 <sup>-8</sup>	
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patientinnen; <sup>a</sup> p-Wert aus einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test.		

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve zum PFS auf Grundlage der Beurteilung durch den Prüfarzt – MONALEESA-2 (vollständiges Datenset; Datenschnitt: 02. Januar 2017)**



Zahl der noch exponierten Patientinnen	
Zeit	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
Ribociclib	334 294 277 257 240 227 207 196 188 176 164 132 97 46 17 11 1 0
Placebo	334 279 265 239 219 196 179 156 138 124 110 93 63 34 10 7 2 0

**Tabelle 8 MONALEESA-2 Ergebnisse zur Wirksamkeit (ORR, CBR) auf Grundlage der Beurteilung durch den Prüfarzt (Datenschnitt: 02. Januar 2017)**

Analyse	Kisqali + Letrozol (%, 95 %-KI)	Placebo + Letrozol (%, 95 %-KI)	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Vollständiges Datenset</b>	<b>N = 334</b>	<b>N = 334</b>	
<b>Gesamtansprechrates<sup>a</sup></b>	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	9,18 × 10 <sup>-5</sup>
<b>Klinische Nutzenrates<sup>b</sup></b>	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
<b>Patienten mit messbarer Erkrankung</b>	<b>N = 257</b>	<b>N = 245</b>	
<b>Gesamtansprechrates<sup>a</sup></b>	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	2,54 × 10 <sup>-4</sup>
<b>Klinische Nutzenrates<sup>b</sup></b>	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
<sup>a</sup> ORR: Gesamtansprechrates = Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen <sup>b</sup> CBR: Klinische Nutzenrates = Anteil der Patientinnen mit vollständigem Ansprechen + partiellem Ansprechen (+ stabiler Erkrankung oder nicht-vollständigem Ansprechen/nicht-progressiver Erkrankung ≥ 24 Wochen) <sup>c</sup> p-Werte aus einseitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test			

oder neoadjuvanter Chemotherapie oder Hormontherapie, Leber- und/oder Lungenbeteiligung sowie nur in Knochen auftretender Metastasierung beobachtet. Diese war signifikant für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen (HR: 0,561 [95 %-KI: 0,424; 0,743], medianes progressionsfreies Überleben [mPFS] 24,8 Monate für

Ribociclib-plus-Letrozol versus 13,4 Monate für Letrozol alleine oder ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen (HR: 0,597 [95 %-KI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 Monate versus 18,2 Monate).

Aktualisierte Ergebnisse für die Gesamtansprechrates und die klinische Nutzenrates sind in Tabelle 8 dargestellt.

## Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Ribociclib wurden bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung nach täglichen oralen Dosen von 50 mg bis 1.200 mg durchgeführt. Gesunde Probanden erhielten orale Einzeldosen von 400 mg bis 600 mg oder wiederholt Tagesdosen (8 Tage) von 400 mg.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ribociclib ist nicht bekannt.

Nach oraler Gabe lag die Zeit bis zum Erreichen von C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) zwischen 1 und 4 Stunden. Ribociclib zeigte im untersuchten Dosisbereich (50 bis 1.200 mg) leicht überproportionale Anstiege der Exposition (C<sub>max</sub> und AUC). Nach wiederholter einmal täglicher Gabe wurde der Steady-State in der Regel nach 8 Tagen erreicht. Der geometrische Mittelwert des Akkumulationsverhältnisses von Ribociclib betrug 2,51 (Spanne: 0,97 bis 6,40).

### Einfluss von Nahrungsmitteln

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

### Verteilung

*In vitro* bindet Ribociclib konzentrationsunabhängig (10 bis 10.000 ng/ml) zu etwa 70 % an humane Plasmaproteine. Ribociclib war zu gleichen Teilen zwischen roten Blutkörperchen und Plasma verteilt, wobei das mittlere Blut-zu-Plasma-Verhältnis *In vivo* bei 1,04 lag. Das durch eine populationspharmakokinetische Analyse ermittelte scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State (V<sub>ss</sub>/F) betrug 1.090 Liter.

### Biometabolisierung

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien ergaben, dass Ribociclib beim Menschen hauptsächlich über hepatische Metabolisierung durch CYP3A4 eliminiert wird. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 600 mg <sup>14</sup>C-markiertem Ribociclib beim Menschen bestanden die primären Stoffwechselwege für Ribociclib in Oxidation (Dealkylierung, C- und/oder N-Oxygenierung, Oxidation (-2H)) und Kombinationen davon. Die Ribociclib-Metaboliten der Phase I unterlagen in Phase II folgenden Konjugationsreaktionen: N-Acetylierung, Sulfatierung, Cystein-Konjugation, Glykosylierung und Glucuronidierung. Die hauptsächlich im Plasma zirkulierende Form des Arzneimittels war Ribociclib. Die zirkulierenden Hauptmetaboliten waren u. a. die Metaboliten M13 (CC1284, N-Hydroxylierung), M4 (LEQ803, N-Demethylierung) und M1 (sekundäres Glucuronid). Die klinische Aktivität (aus pharmakologischer und sicher-

heitsrelevanter Sicht) von Ribociclib war hauptsächlich auf die Muttersubstanz zurückzuführen, während die zirkulierenden Metaboliten kaum zur Wirkung beitragen.

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

#### Elimination

Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung lag nach Gabe von 600 mg der geometrische Mittelwert der effektiven Halbwertszeit im Plasma (ermittelt anhand des Akkumulationsverhältnisses) bei 32,0 Stunden (63 % CV) und der geometrische Mittelwert der apparenten oralen Clearance (CL/F) bei 25,5 l/h (66 % CV) im *Steady-State*. In Studien mit gesunden Probanden lag nach Gabe von 600 mg der geometrische Mittelwert der apparenten terminalen Plasmahalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Ribociclib zwischen 29,7 und 54,7 Stunden und der geometrische Mittelwert der CL/F zwischen 39,9 und 77,5 l/h.

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

#### Linearität/Nicht-Linearität

Ribociclib zeigte im untersuchten Dosisbereich von 50 mg bis 1.200 mg sowohl nach Einzeldosis als auch bei wiederholter Gabe leicht überproportionale Anstiege der Exposition ( $C_{\text{max}}$  und AUC). Diese Analyse wird dadurch eingeschränkt, dass die Fallzahlen aus den meisten Dosiskohorten gering sind und ein Großteil der Daten aus der Dosiskohorte mit 600 mg stammt.

#### Besondere Patientengruppen

##### Nierenfunktionsstörung

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 77 Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 76 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und 35 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hatten leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib-Exposition (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Ribociclib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

##### Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer Studie zur Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörung hatten leichte Leberfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib-Exposition (siehe Abschnitt 4.2). Die mittlere Exposition gegenüber Ribociclib war bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Rate des geometrischen Mittelwerts [GMR]: 1,50 für  $C_{\text{max}}$ ; 1,32 für  $AUC_{\text{inf}}$ ) und schwerer Leberfunktionsstörung (GMR: 1,34 für  $C_{\text{max}}$ ; 1,29 für  $AUC_{\text{inf}}$ ) weniger als 2-fach erhöht. Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 160 Brustkrebspatientinnen mit normaler Leberfunktion und 47 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung hatten leichte Leberfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib-Exposition, was die Ergebnisse der Studie zur Auswirkung von Leberfunktionsstörungen zusätzlich bestätigt (siehe Abschnitt 4.2).

##### Einfluss von Alter, Gewicht, Geschlecht und Ethnizität

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

##### In-vitro-Daten zu Wechselwirkungen

##### Wirkung von Ribociclib auf Cytochrom-P450-Enzyme

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

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

##### Wirkung von Transportern auf Ribociclib

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

##### Wirkung von Ribociclib auf Transporter

*In-vitro*-Untersuchungen ergaben, dass Ribociclib ein Potenzial zur Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 und BSEP besitzt. Ribociclib hemmt in kli-

nisch relevanten Konzentrationen *In vitro* nicht OAT1, OAT3 oder MRP2.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Sicherheitspharmakologie

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

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

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

#### Reproduktionstoxizität/Fertilität

Ribociclib zeigte fetotoxische sowie teratogene Wirkungen bei Dosen, die weder bei Ratten noch Kaninchen zu Toxizitätserscheinungen beim Muttertier führten. Bei Ratten kam es neben einer Verringerung des fetalen Gewichts zu Skeletveränderungen, von denen angenommen wird, dass diese vorübergehender Natur und/oder auf das geringere Gewicht der Feten zurückzuführen sind. Bei Kaninchen kam es zu unerwünschten Effekten auf die embryonale und fetale Entwicklung, was an der erhöhten Rate fetaler Anomalien (Fehlbildungen bzw. äußerliche, viszerale und skeletale Varianten) und der Auswirkung auf das Wachstum der Feten (geringeres Gewicht der Feten) erkennbar war. Zu diesen Befunden gehörten verkleinerte/kleine Lungenlappen und ein zusätzliches Gefäß am Aortenbogen sowie Zwerchfellhernie, fehlender akzessorischer Lungenlappen oder (teilweise) fusionierte Lungenlappen und ein verkleinert/kleiner akzessorischer Lungenlappen (30 und 60 mg/kg), ein zusätzliches/rudimentäres dreizehntes Rippenpaar, ein deformiertes Zungenbein und eine verringerte Anzahl an Phalangen am Daumen. Es



# Novartis Pharma Kisqali® 200 mg Filmtabletten

ergaben sich keine Hinweise auf embryo-fetale Mortalität.

Ribociclib wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht. Studien zur Beurteilung der chronischen Toxizität an Ratten und Hunden zeigten nach histopathologischer Untersuchung allerdings atrophische Veränderungen der Hoden. Diese Auswirkungen können auf eine direkte antiproliferative Wirkung auf die Keimzellen in den Hoden zurückgeführt werden, was zur Atrophie der Samenkanälchen führt.

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

#### Genotoxizität

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)  
Eisen(III)-oxid (E172, rot)  
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)  
Poly(vinylalkohol)  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Xanthangummi

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/17/1221/001–012

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. August 2017

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2017

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg

#### *Hausadresse:*

Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653  
Internet/E-Mail: [www.novartis.de](http://www.novartis.de)

#### *Info-Service:*

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)  
Telefax: (09 11) 273-12 160

 NOVARTIS

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt